



## Lääkeinformaatiota Lääkelaitokselta

Läkemedelsinformation från  
Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National  
Agency for Medicines, Finland

3 | 2006



## TABU 3.2006

14. vuosikerta  
14 årgången  
14th Annual volume

<b>Pääkirjoitus</b>	3	Strategia ohjaa toimintaa Hannes Wahlroos
	4	Inhaloitavien glukokortikoidien yhteisvaikutuksista – CYP3A4:n estäjät lisäävät systeemisten haittojen riskiä Pertti J. Neuvonen
	6	Reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjät, tulehduskipulääkkeet ja munuaiset Antero Helanterä
<b>Uutta lääkkeitä</b>	8	Aripipratsoli Pirkko Paakkari
	9	Sunitinibi
	10	Inhaloitava ihmisinsuliini Tapio Kuitunen
<b>Haittavaikutuksista</b>	13	Pelihimo Parkinsonin taudin lääkkeestä? Tapani Vuola
<b>Lääkekäyttö</b>	14	Astma ja muut obstruktiiviset keuhkosairaudet – lääkkeiden käyttö Suomessa vuonna 2004 Terhi Helmiö
	20	Olisiko syytä pohtia pitkävaikutteisten beeta-2-agonistien jatkuvaa käyttöä? Tinna Voipio   Pirkko Paakkari
	22	Luontaistuotteet oikeaan ja turvalliseen käyttöön Tiina Kostiainen
<b>Biologiset lääkkeet</b>	25	Biologisten lääkevalmisteiden työryhmä
<b>Terveystieteiden laitteista ja tarvikkeista</b>	26	Hammashoidon metalliseokset ja allergia Robin Lindén
<b>Ex tempore</b>	29	Piilolinssien hoitoneste vedetty kaupasta
	29	Kalleimpien kolesterolilääkkeiden korvattavuutta rajataan
	30	Erityisluvan edellyttävien lääkevalmisteiden käyttö ex tempore -valmisteissa
	31	Lääkelaitoksen kokoukset Suomen EU-puheenjohtajakaudella
	31	Lääkelaitoksen strategia
<b>Eläinlääkkeistä</b>	32	Eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi Virpi Virtanen
	33	Eläinten lääkkeiden haittavaikutuksille sähköinen ilmoituslomake
	34	Evira vastaa jatkossa eläinten lääkitsemistä koskeviin kyselyihin





Hannes Wahlroos  
Ylijohtaja, professori  
Lääkelaitos

## Strategia ohjaa toimintaa

Lääkelaitoksen uusi strategia vuosille 2006–2012 on julkaistu hiljattain Lääkelaitoksen verkkosivuilla ([www.laakelaitos.fi](http://www.laakelaitos.fi)) ja postitettu sidosryhmien edustajille Suomessa ja EU:n yhteistyöverkostossa.

Strategioiden laatiminen on ajan ilmiö. Useat sosiaali- ja terveydenhuollon keskushallinnon virastot, kuten STAKES, Kansanterveyslaitos ja Työterveyslaitos ovat viime aikoina julkaisseet uusia strategioitaan.

Ilmiö on kansainvälinen, ainakin lääkealalla. Euroopan lääkevirasto (EMA) päätti omasta vuoteen 2010 ulottuvasta tiekartastaan joulukuussa 2004. Valmistelussa on ollut myös Euroopan lääkevirastojen verkoston strategia ja monien kansallisten lääkevirastojen omat strategiat.

Lääkelaitoksen strategiatyöllä on jo kymmenen vuoden perinteet. Vaikka lääke- ja laitevalvonta perustuvat tukevasti Suomen ja EU:n lainsäädäntöön, on strategiatyö ollut välttämätöntä. Sen avulla on voitu ja voidaan edelleen määritellä lähivuosien tavoitetilaja, jotka halutaan saavuttaa. Tämä on tärkeää, jotta voimavaroja voitaisiin kohdentaa hallitusti juuri niihin asioihin, joissa tavoitellaan erityistä vaikuttavuutta. Etenkin eurooppalaisesta yhteistoiminnasta on tullut viime vuosina niin tiivistä ja laajaa, että vaikuttavuustavoitteita on priorisoitava rajallisten voimavarojen maailmassa.

Lääkelaitoksen strategia 2006–2012 noudattaa rakenteeltaan perinteisiä linjoja. Se sisältää toiminta-ajatuksen,

arvot, asiakkuuden määritelmän ja toimintaympäristön kuvauksen. Visio ja strategiset tavoitteet ohjaavat tulevaa toimintaa.

Vuoden 2012 visionäärinen tavoitetilaja kertoo, että Lääkelaitos haluaa olla luotettava ja tehokas valvontaviranomainen ja arvostettu asiantuntija. Lääkelaitoksella on aktiivinen ote lääkepolitiisessa keskustelussa. EU-toiminnassa Lääkelaitos on asiakkailleen tunnettu osaaja. Vaikuttamisalueiltaan lastenlääkkeissä ja biologisissa lääkkeissä Lääkelaitos on toivotuin yhteistyökumppani. Lääkelaitos haluaa olla myös innostava työyhteisö, joka panostaa henkilöstön osaamiseen.

Strategisista tavoitteista korostan lääketurvallisuuden ja lääkkeiden oikean käytön merkitystä. Lääkelaitoksen tarkoituksena on luoda menetelmät olemassa olevien terveydenhuollon tietovarantojen hyödyntämiseksi lääketurvatoiminnassa. Tavoitteena on luoda valmiudet nopeasti käynnistettäviin lääke-epidemiologisiin tutkimuksiin. Toisaalta apteekkien valvontaa aiotaan tehostaa ja kiinnittää erityistä huomiota lääkeneuvonnan laatuun ja menettelytapoihin.

Uuden strategian avulla Lääkelaitos kehittyy edelleen Suomen terveydenhuollon vahvana vaikuttajana lääke- ja laiteturvallisuuden vaalimisessa.



Pertti J. Neuvonen  
Professori, ylilääkäri  
Helsingin yliopisto  
HUSLAB

## Inhaloitavien glukokortikoidien yhteisvaikutuksista – CYP3A4:n estäjät lisäävät systeemisten haittojen riskiä

Sytokromi P450-entsyymit (CYP-entsyymit) ovat keskeisiä useimpien lääkeaineiden metabolialle, ja esimerkiksi CYP3A4 osallistuu ainakin joka toisen lääkeaineen aineenvaihduntaan. CYP3A4 on tärkeä mm. monien glukokortikoidien metabolialle, mutta on hyvä tiedostaa, että CYP3A4:n merkitys on erilainen eri glukokortikoidien kohdalla.

Systeemisesti käytettävistä glukokortikoideista ainakin deksametasoni, metyyliprednisoloni ja budesonidi metaboloituvat runsaasti CYP3A4-entsyymin avulla, mutta prednisonin ja prednisolasonin eliminaatiolle CYP3A4:n merkitys on vähäinen (1-5). CYP3A4-entsyymiä estäviä lääkkeitä ovat mm. useat atsoliryhmän sienilääkkeet, useat HIV-proteasasin estäjät, kalsiumkanavan salpaajista verapamiili ja diltiaseemi sekä useat makrolidit (taulukko). CYP3A4-entsyymiä estävät lääkkeet lisäävät tämän entsyymin avulla metaboloituvien systeemisesti käytettyjen glukokortikoidien pitoisuuksia veressä noin 3–6-kertaiseksi, jolloin myös glukokortikoidien vaikutukset ja haittavaikutusten riski lisääntyvät huomattavasti. Rifampisiini ja muut entsyymi-induktorit pienentävät varsinkin CYP3A4:n avulla metaboloituvien glukokortikoidien pitoisuuksia plasmassa ja heikentävät niiden tehoa.

### Entä inhaloitavien glukokortikoidien interaktioalttius?

Astman hoidossa käytetään yleisesti inhaloitavia glukokortikoideja, mm. beklometasonia, budesonidia ja flutikasonia. Kohdennetulla annostuksella saadaan hyvä vaste keuhkoihin, ja glukokortikoidien systeemiset haitta-

vaikutukset jäävät pienestä annoksesta johtuen vähäisiksi. CYP3A4 on ilmeisesti keskeinen entsyymi beklometasonin, budesonidin ja flutikasonin metabolialle. Koska keuhkoputkien limakalvoilla ei ole, toisin kuin ohutsuolessa, merkittäviä määriä kyseistä entsyymiä (6-7), nämä inhaloitavat glukokortikoidit eivät juurikaan metaboloitu keuhkoissa vaan ne imeytyvät sieltä verenkiertoon. Sen sijaan oraalisesti käytettynä mm. budesonidi ja flutikasoni metaboloituvat runsaasti suolen limakalvolla ja maksassa, jo ennen systeemiverenkiertoon pääsyä, joten nieltyinä niiden pitoisuudet verenkierrassa jäävät pieneksi ja systeemiset vaikutukset vähäisiksi.

Inhaloiduista lääkkeistä vain noin 10–25 % kulkeutuu keuhkoihin, sillä suurin osan annoksesta jää ylähengitysteiden limakalvoille sekä suuhun ja tulee niellyksi. Keuhkojen kautta verenkiertoon joutunut glukokortikoidi metaboloituu vasta maksassa, mutta suuhun jäänyt ja nielty osa lääkkeestä inaktivoituu normaalitilanteessa pääosin suolen limakalvolla ja maksassa, jo ennen pääsyään systeemiverenkiertoon, eikä aiheuta siten systeemisiä haittoja. Tilanne muuttuu kuitenkin ratkaisevasti, jos potilaalla on käytössään CYP3A4-entsyymiä estäviä lääkkeitä (taulukko). Varsinkin eräät HIV:n hoidossa käytetyt lääkkeet ja eräät sienilääkkeet ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä. Niitä käytettäessä inhaloitavien glukokortikoidien systeemiset (haitta)vaikutukset voivat lisääntyä moninkertaisiksi, kun niiden normaali presysteeminen metabolia estyy ja aineet pääsevät aktiivimuodossa verenkiertoon. Todennäköisesti myös näiden glukokortikoidien puoliintumisaajat pitenevät, mikä sekä lisää sys-

teemisten vaikutusten riskiä.

Kokeellisissa tutkimuksissa on annettu terveille vapaaehtoisille koehenkilöille vaihtovuoroisesti joko itrakonatsolia (200 mg/pv) tai lumetta 5 päivän ajan ja sitten molempien vaiheiden viidensinä päivinä budesonidia inhalaationa. Plasmasta mitatut budesonidipitoisuudet olivat huomattavasti korkeammat itrakonatsolivaiheen aikana kuin lumevaiheen aikana. Budesonidialtistus (plasman budesonidipitoisuus x aika, ns. AUC-arvo) suureni keskimäärin 4,2-kertaiseksi itrakonatsolin vaikutuksesta (8). Lisäksi budesonidin aiheuttama kortisolierityksen jarruuntuminen oli merkitsevästi voimakkaampaa itrakonatsolivaiheen aikana kuin lumevaiheen aikana.

Tämän Suomessa tehdyn kokeellisen tutkimuksen jälkeen itrakonatsolin on raportoitu lisänneen budesonidin systeemisiä haittavaikutuksia useilla kymmenillä potilailla (9-11). Mm. eräälle 4-vuotiaalle pojalle kehittyi nopeasti Cushing-oireyhtymän oireita itrakonatsolin ja inhaloidun budesonidin samanaikaisen käytön seurauksena (9). On ilmeistä, että kaikki taulukossa mainitut CYP3A4-entsyymin estäjät lisäävät budesonidin systeemisten haittavaikutusten riskiä, käytettiinpä budesonidia sitten oraalisesti, inhaloituna tai vaikkapa nasaalisesti. Varsinkin ritonaviirin, itrakonatsolin, ketokonatsolin ja vorikonatsolin voi olettaa lisäävän huomattavasti budesonidin vaikutuksia (12-14).

Ilmeisesti myös muiden inhaloitavien glukokortikoidien kuin budesonidin käyttöön liittyy yhteisvaikutusriski CYP3A4-entsyymiä estävien lääkkeiden kanssa, vaikka niistä on niukasti julkaistuja tutkimuksia. Esimerkiksi flutikasonin oraalinen hyötysuusu on

## CYP3A4-entsyymin estäjiä

Ritonaviiri, sakinaviiri

Itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli > mikonatsoli ja flukonatsoli

Telitromysiini, erytromysiini, klaritromysiini

Amiodaroni

Diltiatseemi, verapamiili

Siklosporiini

Fluksetiini, fluvoksamiini

Greippimehu

pieni johtuen sen runsaasta CYP3A4-välitteisestä metaboliasta imeytymisvaiheen aikana, joten CYP3A4-estäjien voi olettaa lisäävän flutikasonin systeemisten haittojen riskiä. Kirjallisuudessa on julkaistu potilastapauksia, joissa tavanomainen inhaloitu tai nasaalinen flutikasoniannos on aiheuttanut Cushingin oireyhtymän potilaille, jotka olivat käyttäneet samanaikaisesti ritonaviiria (15-16). Siis vaikka tutkimuksia on tehty pääasiassa budesonidista, on syytä olettaa vastaavan interaktion koskevan myös inhaloitavaa flutikasonia ja beklometasonia.

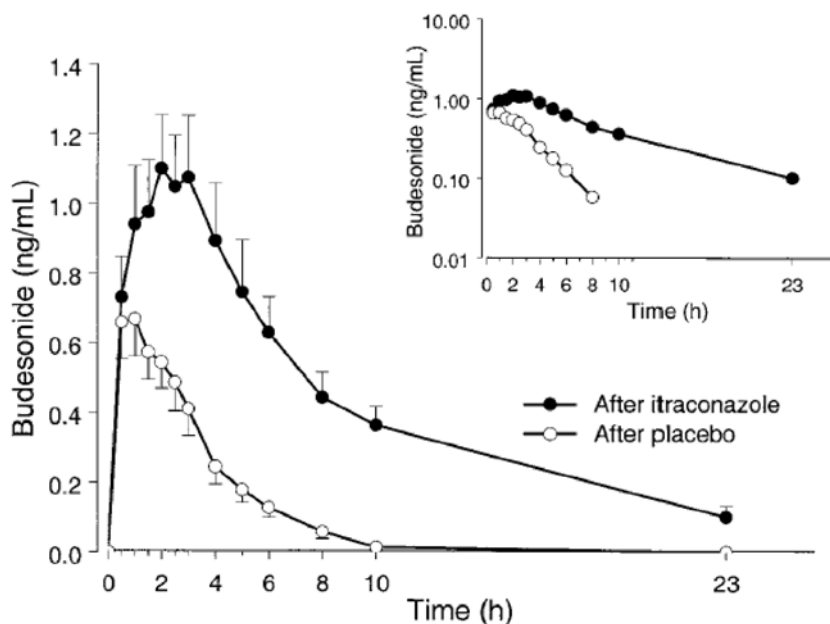
Lyhytaikaisesta, muutaman päivän kestävästä inhaloitavien glukokortikoidien ja CYP3A4:n estäjien samanaikaista käytöstä ei yleensä ole odotettavissa merkittäviä systeemisiä haittavaikutuksia. Kuitenkin, jos samanaikainen käyttö jatkuu pidempään, yli 1–2 viikon ajan, tulee glukokortikoidien systeemisten haittojen mahdollisuus pitää mielessä kaikkien inhaloitavien steroidien kohdalla. Kannattaa muis-

taa, että CYP3A4:ää estävä lääke voidaan eräissä tapauksissa korvata toisella (mm. itrakonatsoli tai ketokonatsoli terbinafiinilla kynsien tai ihon sieni-infektioiden hoidossa). Lisäksi inhaloitavan steroidin annos tulisi pyrkiä minimoimaan. Steroidin inhaloinnin jälkeen suun huuhtelu ja huuhtelunesteiden sylkeminen voivat vähentää systeemisen steroidialistuksen riskiä, varsinkin CYP3A4:ää estävää lääkitystä käyttävillä potilailla.

## Kirjallisuus

1. Varis T, Kaukonen K-M, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Plasma concentrations and effects of oral methylprednisolone are considerably increased by itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:363-368.
2. Varis T, Backman JT, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Diltiazem and mibefradil increase the plasma concentrations and greatly enhance the adrenal-suppressant effect of oral methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2000a;67:215-221.

3. Varis T, Kivistö KT, Neuvonen PJ: The effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral prednisolone, *Eur J Clin Pharmacol* 2000b;56:57-60.
4. Varis T, Kivistö KT, Neuvonen PJ: Grape fruit juice can increase the plasma concentrations of oral methylprednisolone. *Eur J Clin Pharmacol* 2000c;56:489-93
5. Varis T, Kivistö KT, Backman JT, Neuvonen PJ: The cytochrome P450 3A4 inhibitor itraconazole markedly increases the plasma concentrations of dexamethasone and enhances its adrenal-suppressant effects. *Clin Pharmacol Ther* 2000d;68:487-494.
6. Kivistö KT, Brookjans G, Fromm MF, Griesse EU, Münzel P, Kroemer HK: Expression of CYP3A4, CYP3A5 and CYP3A7 in human duodenal tissue. *Br J Clin Pharmacol* 1996a;42:387-9.
7. Kivistö KT, Griesse EU, Fritz P, Linder A, Hakkola J, Raunio H, Beaune P, Kroemer HK. Expression of cytochrome P 450 3A enzymes in human lung: a combined RT-PCR and immunohistochemical analysis of normal tissue and lung tumours. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1996b;353:207-12.
8. Raaska K, Niemi M, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivistö KT: Plasma concentrations of inhaled budesonide and its effects on plasma cortisol are increased by the cytochrome P450 3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:362-369.
9. De Wachter E, Vanbesien J, De Schutter I, Malfroot A, De Schepper J: Rapidly developing Cushing syndrome in a 4-year-old patient during combined treatment with itraconazole and inhaled budesonide. *Eur J Pediatr.* 2003a;162:488-489.
10. Bolland MJ, Bagg W, Thomas MG, Lucas JA, Ticehurst R, Black PN: Cushing's syndrome due to interaction between inhaled corticosteroids and itraconazole. *Ann Pharmacol Ther.* 2004;38:46-49.
11. Skov M, Main KM, Sillesen IB, Müller J, Koch C, Lanng S: Iatrogenic adrenal insufficiency as a side-effect of combined treatment of itraconazole and budesonide. *Eur Respir J.* 2002;20:127-133.
12. Falcoz C, Lawlor C, Hefting et al.: Effects of CYP3A4 inhibition by ketoconazole on systemic activity of inhaled fluticasone propionate and budesonide. *Eur Respir J.* 1997;Supp 25:175S-176S.
13. Seidegård J: Reduction of the inhibitory effect of ketoconazole on budesonide pharmacokinetics by separation of their time of administration. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:13-17.
14. De Wachter E, Malfroot A, De Schutter I, Vanbesien J, De Schepper J: Inhaled budesonide induced Cushing's syndrome in cystic fibrosis patients, due to drug inhibition of cytochrome P450. *J Cyst Fibros.* 2003b;2:72-5.
15. Hillebrand-Haverkort ME, Prummel MF, ten Veen JH: Ritonavir-induced Cushing's syndrome in a patient treated with nasal fluticasone. *AIDS.* 1999;13:1803.
16. Rouanet I, Peyrière H, Mauboussin JM, Vincent D: Cushing's syndrome in a patient treated by ritonavir/lopinavir and inhaled fluticasone. *HIV Med.* 2003;4:149-150.



Itrakonatsolin (200 mg/pv) vaikutus inhalaationa otetun budesonidin pitoisuuksiin plasmassa (Raaska ym. 2002). Kuvassa on esitetty pitoisuuksien keskiarvot ja hajonta 10 henkilöä käsittävästä vaihtovuoroisesta tutkimuksesta. Pienennyksessä ovat samat keskiarvot logaritmisella asteikolla.



Antero Helanterä

LL, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri  
Päijät-Hämeen keskussairaala

## Reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjät, tulehduskipulääkkeet ja munuaiset

*Tulehduskipulääkkeet huonontavat munuaisten verenkiertoa estämällä verisuonia laajentavien prostaglandiinien syntyä. Terveillä ja normaalioloissa tämä ei aiheuta havaittavaa haittaa, mutta ongelmia voi ilmetä esimerkiksi kuivumisen ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Tietyissä tilanteissa myös reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjät saattavat aiheuttaa munuaisten toiminnan huononemista. Entä sitten, kun näitä lääkkeitä ja mahdollisesti vielä diureettia käytetään samanaikaisesti?*

Läkäs valtimotautia sairastava potilas hakeutuu päivystykseen kuumeiltuaan muutaman päivän. Todetaan, että hän on kuivunut, virtsaa ei erity, ja plasman kreatiniinipitoisuus on koholla. Saadaan selville, että hänen lääkitykseensä kuuluu reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjä (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin inhibiittori tai angiotensiini II -reseptorin antagonisti, joiden vaikutukset munuaisten kannalta ovat oleellisesti samanlaiset). Oksentelusta huolimatta hän on ottanut lääkkeensä tunnollisesti. Usein vasta erikseen kysyttäessä hän muistaa ottaneensa myös tulehduskipulääkettä, koska hän on uskonut sen kuuluvan kuumetaudin hyvään hoitoon.

Yllä kuvattu ei ole kovin harvinaisen tilanne. Miksi munuaiset lakkasivat toimimasta?

### Reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjien munuaisvaikutukset

Reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjät eivät ole munuaistoksia, päinvastoin niiden munuaisia suojaavia vaikutuksia käytetään hyväksi kroonisissa munuaissairauksia hoidettaessa. Tietyissä tilanteissa kuitenkin angiotensiini II:n fysiologisten vaikutusten esto aiheuttaa munuaisten toiminnan huononemista.

Munuaiskeräsen verenkierto on erikoinen: virtsaa suodattavan kapillaariverkoston jälkeen verenkierto jatkuu valtimossa, efferentissä arteriolissa. Tämä efferentti arterioli on angiotensiini II:n tärkein vaikutuskohta munuaisissa. Autoregulaation ansiosta munuaisten verenvirtaus ja glomerulusfiltraatio pysyvät vakiona suuristakin valtimopaineen vaihteluista huolimatta. Tätä säätelee pääasiassa munuaiskeräsen afferentin eli tuovan arteriolin vastus. Tämä säätely toimii vielä suunnilleen keskivaltimopaineella 70 mmHg. Paineen laskiessa tämän alle efferentin arteriolin angiotensiinivälitteinen supistuminen tulee mukaan ylläpitämään munuaiskeräsen kapillaarien perfuusiopainetta, ellei tätä mekanismeia ole häiritetty lääkityksellä. Tämän paikallisen kompensatiomekanismin häiriintymisen lisäksi lääke pahentaa tilannetta laskemalla systeemiverenpainetta.

Munuaisten perfuusiopainetta voi alentaa systeemiverenpaineen laskun lisäksi munuaisten huono verenkierto munuaisvaltimon ahtauman, munuaisten diffuusin ateroskleroosin tai sydämen vajaatoiminnan vuoksi. Usein nämä tekijät vaikuttavat yhdessä. Näiden potilaiden usein tarvitsema diureettihoito luonnollisesti vielä pahentaa asiaa.

### Tulehduskipulääkkeiden munuaisvaikutukset

Munuaisiin kohdistuvia tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksia ovat akuutti interstitiellinen nefriitti, krooninen analgeettinefropatia, nesteretentio ja verenpaineen nousu. Tässä käsitellään vain hemodynaamisesti välittyvää akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

Normaalioloissa tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat haitat munuaisille ovat epätodennäköisiä. Tilanne muuttuu, jos munuaisten perfuusiopaineen ylläpito on riippuvainen vasodilatoivien prostaglandiinien vaikutuksesta. Tällainen tilanne on kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa sekä terveissä munuaisissa nestehukkatilanteissa tai verenpaineen laskiessa. Tämän kompensatiomekanismin häiritseminen prostaglandiinisynteesiä estävällä tulehduskipulääkityksellä voi aiheuttaa jopa iskeemisen tubulusnekroosin. COX-2-selektiiviset tulehduskipulääkkeet ovat tässä suhteessa yhtä haitallisia kuin perinteiset tulehduskipulääkkeet.

### Yhteisvaikutus

Sekä reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjä että tulehduskipulääke voivat yksinkin provosoida munuaisten vajaatoiminnan edellä kuvatuissa tilan-

teissa. On ymmärrettävää, että vaara on huomattavasti suurempi, jos ne vaikuttavat yhdessä. Niiden vaikutusmekanismit ovat tässä tilanteessa ikävästi toisiaan täydentäviä. Vasodilatoivien prostaglandiinien eston seurauksena afferentti arterioli ei laajene taroituksenmukaisesti. Angiotensiini II:n eston seurauksena taas efferentti arterioli ei supistu kuten pitäisi. Näin munuaiskeräsen kapillaarien perfuusiopaine jää liian alhaiseksi, jotta glomerulusfiltraatio toimisi.

Kolmantena tekijänä on usein tilannetta pahentamassa diureetti. Australiassa tehdyssä tutkimuksessa (Lopez ja Shenfield, 2005) analysoitiin poikkileikkauksena opetussairaalan sisätautiosaston 301 potilaan reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjän, diureetin ja tulehduskipulääkkeen käyttö sekä kreatiniini ja arvioitu kreatiniinipuhdistuma. Kahden tai useamman lääkkeen käyttö liittyi merkittävästi munuaisten vajaatoimintaan, vaikka monimuuttuja-analysissä otettiin huomioon sydämen vajaatoi-

minnan ja muiden näiden lääkkeiden käyttöön liittyvien sairauksien vaikutus.

### Lopuksi

Angiotensiiniä estävät lääkkeet ovat perustellusti saaneet paikkansa verenpainetaudin, sydän- ja munuaissairauksien hoidossa. Ongelmia voitaisiin vähentää, jos lääkkeet tauotettaisiin nestehukkatilanteissa. Varsinkin olisi tärkeää valistaa samanaikaisen tulehduskipulääkityksen aiheuttamasta vaarasta. Monet potilaat ymmärrettävästi ajattelevat, että lääke on haitaton, koska sitä saa ilman reseptiä.

Jos ongelma on päässyt synty-mään, se on alkuvaiheessa usein hoidettavissa nopealla keittosuolainfuusiolla.

### Kirjallisuutta

Hall J, Guyton A, Jackson T ym. Control of glomerular filtration rate by renin-angiotensin system. *Am J Physiol* 1977;233:F366-72.

Kastner P, Hall J, Guyton A. Control of glomerular filtration rate: role of intrarenally formed angiotensin II. *Am J Physiol* 1984;246:F897-906.

Kieran N, Brady H. Clinical evaluation, management, and outcome of acute renal failure. 183-206 kirjassa: Johnson R, Feehally J. *Comprehensive clinical nephrology*. 2nd edition. Mosby 2003.

Lopez K, Shenfield G. Drug combinations and impaired renal function - the "triple whammy". *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:239-43.

Textor S. Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Semin Nephrol* 1997;17:67-76.

*Läkelaitoksen haittavaikutustietokantaan on ACE-estäjien ja angiotensiini II -antagonistien käyttöön liittyen ilmoitettu neljästi munuaisten (akuutista) vajaatoiminnasta ja kreatiniinin noususta 13 kertaa. Vastaavat luvut tulehduskipulääkkeiden käytön kohdalla ovat 6 ja 10. Ainoastaan yhdessä kreatiniinin nousua kuvaavassa tapauksessa oli ilmoitettu yhtäaikaista reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjän ja tulehduskipulääkkeen käytöstä. Toisaalta ilmoituksissa voi olla puutteita, erityisesti itsehoitolääkkeiden kohdalla. Diureetti oli mainittu kuudessa reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjää koskevassa ilmoituksessa ja viidessä tulehduskipulääkkeitä koskevassa ilmoituksessa. Munuaisten vajaatoimintatapauksista neljä johti potilaan menehtymiseen. Nämä potilaat olivat iäkkäitä (72–90-vuotiaita) ja heillä oli muitakin kuolemaan myötävaikuttaneita sairauksia. Läkelaitokselle ilmoitetut tapaukset edustavat todennäköisesti vain erittäin pientä otosta todellisesta ilmaantuvuudesta.*



# Aripipratsoli

Abilify 5 mg, 10 mg, 15 mg ja 30 mg, tabletit ja suussa hajoavat tabletit sekä 1 mg/ml oraaliuute, Otsuka Pharmaceuticals Europe, Britannia

Aripipratsolin käyttöaihe on skitsofrenian hoito. Aloitusannos on 10–15 mg/vrk ja ylläpitoannos tavallisesti 15 mg/vrk, joka annetaan kerran päivässä aterioista riippumatta. Tehon lisääntymistä suuremmilla annoksilla ei ole osoitettu, mutta yksittäisillä potilailla annoksen suurentamisesta voi olla hyötyä. Annos saa olla korkeintaan 30 mg/vrk.

Aripipratsolia ei ole hyväksytty käytettäväksi dementiaan liittyvien psykoosien hoitoon. Yli 65-vuotiailla potilailla on syytä harkita tavallista pienempää aloitusannosta.

Munuaisten vajaatoiminnassa tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa annosta ei tarvitse muuttaa; vaikeassa maksan vajaatoiminnassa on noudatettava varovaisuutta, koska tästä potilasryhmästä ei ole riittävästi tietoa.

## Farmakologia

Aripipratsoli sitoutuu useisiin dopamiini- ja serotoniinireseptoreihin (D-2, D-3, D-4; 5-HT-1A, 5-HT-2A, 5-HT-2C, 5-HT-7) sekä alfa-1- ja histamiini-H-1-reseptoreihin. Tehon skitsofrenian hoidossa oletetaan perustuvan osittaiseen dopamiini-D2- ja 5-HT-1A-reseptoriagonismiin ja 5-HT-2A-antagonismiin.

Aripipratsolia nimitetään ensimmäiseksi dopamiinisysteemin tasapainottajaksi. Osittaisen D-2-agonismin vuoksi aripipratsoli toimii antagonistina, jos dopamiinia on runsaasti ja agonistina tilanteissa, joissa dopamiinia on vähän. Osittaisesta agonismista saattaa olla hyötyä joidenkin

haittojen suhteen; mm. vaikutus prolaktiinin vapautumiseen on vähäisempi kuin puhtailla D-2-antagonisteilla (Ohlsen 2005; Cosi ym. 2006).

Aripipratsoli imeytyy hyvin ja alkureitin metabolia on vähäinen, joten hyötyosuus on lähes 90 %. Metabolia tapahtuu CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymien katalysoimana. Eliminaation puoliintumisaajan keski-arvo on 75 tuntia. Hitailla CYP2D6-metaboloijilla puoliintumisaika kaksinkertaistuu. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 14 vuorokauden kuluessa. Alle kolmasosa aripipratsolin kerta-annoksesta erittyy virtsaan, 60 % ulosteeseen.

## Yhteisvaikutukset

Verenpainelääkkeiden vaikutus voi voimistua aripipratsolin alfa-1-reseptoreita salpaavan vaikutuksen vuoksi. Voimakkaat CYP2D6:n estäjät (esimerkiksi kinidiini, fluoksetiini, paroksetiini) ja CYP3A4:n estäjät (esimerkiksi keto- ja itrakonatsoli) suurentavat aripipratsolin AUC-arvoa. Jos lääkkeitä on välttämätöntä käyttää samanaikaisesti, tulee aripipratsolin annosta pienentää. Vastaavasti CYP3A4:n induktorit (useat epilepsialääkkeet, mäkikuisma) pienentävät AUC-arvoa ja samanaikainen käyttö edellyttää aripipratsolin annoksen suurentamista.

## Teho

Potilaiden lukumäärä oli noin 1 600 tärkeimmissä lyhytkestoisissa (4–6 viikkoa) tutkimuksissa, ja saman ver-

ran potilaita osallistui kolmeen pitkäaikaiseen (26–52 viikkoa) tutkimukseen. Vertailulääkkeinä oli lumeen lisäksi haloperidoli ja yhdessä 4 viikon tutkimuksessa risperidoni. Lisäksi yhdessä 26 viikon tutkimuksessa verrattiin aripipratsolin ja olantsapiinin siedettävyyttä erityisesti painoon kohdistuvien vaikutusten osalta.

Skitsofreniaoireiden lievittymistä arvioitiin ensisijaisesti PANSS (*positive and negative symptom scale*)-asteikon ja CGI-asteikkojen (*clinical global impression: severity of illness score tai CGI improvement score*) avulla.

Aripipratsoli oli teholtaan samavertainen kuin haloperidoli 10 mg. Hoidosta hyötynneiden määräksi saatiin 69 % haloperidolilla ja 72 % aripipratsolilla hoidetuista, kun hyväksyttäväksi vasteeksi arvioitiin 20 %:n paraneminen PANSS-asteikolla mitattuna. Teho oli havaittavissa ensimmäisellä tai toisella hoitoviikolla. Vaste säilyi molemmissa ryhmissä yhtä hyvin vuoden ajan.

Hoidon keskeyttäneitä oli enemmän haloperidolilla hoidettujen joukossa, syynä yleensä haittavaikutukset. Tehon puutteen takia hoidon keskeytti 7 % aripipratsolilla ja 9 % haloperidolilla hoidetuista.

Tutkimuksissa ei voitu osoittaa annos-vastesuhdetta, sillä aripipratsolin 10 mg, 15 mg, 20 mg ja 30 mg annosten teho ei eronnut merkitsevästi toisistaan. Pitkäaikaistutkimuksissa käytettiin 15 mg:n ja 30 mg:n annoksia.

Akuutin skitsofreniarelapsin hoidossa aripipratsolin 20 mg:n ja 30



mg:n annoksilla saavutettiin saman-  
suuruinen, lumeesta merkitsevästi  
eroava vaste kuin risperidonin 6 mg:n  
annoksella. Neljän viikon rinnakkais-  
ryhmätutkimukseen osallistui 400 po-  
tilasta.

## Turvallisuus

Haittavaikutusten arviointi perustuu  
noin 5 000 aripipratsolia saaneen  
henkilön aineistoon. Noin 1 300 po-  
tilasta käytti aripipratsolia yli 6 kuu-  
kautta ja 800 potilasta vähintään vuo-  
den ajan.

Tavalliset haitat eivät lisääntyneet  
annossuhteessa, kuten ei tehokaan.  
Yleisiä haittavaikutuksia olivat unetto-  
muus, rauhattomuus, päänsärky, hui-  
maus, akatisia, uneliaisuus, vapina ja  
ruoansulatuskanavan häiriöt  
(pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt,  
ummetus).

Pitkäaikaistutkimuksissa 15–25  
%:lla aripipratsolin käyttäjistä ilmeni  
ekstrapyramidaalioireita, mikä oli vä-  
hemmän kuin haloperidolilla ja sa-  
man verran kuin olantsapiinilla hoi-  
detuilla.

Risperidoniin verrattuna aripiprat-  
solin haitat olivat muuten samankal-  
taisia, mutta aripipratsoli aiheutti vä-  
hemmän prolaktiinin nousua ja QTc  
-ajan pitenemistä.

Aripipratsoli aiheutti ortostaattista  
hypotoniaa useammin kuin haloperi-  
doli ja saman verran kuin risperidoni.

Aripipratsolin vaikutus painoon oli  
vähäinen. Brixner ym. (2006) seurasi-  
vat sähköisistä potilastietojärjestelmis-  
tä psykoosilääkkeiden vaikutusta lähes  
10 000 potilaan painoon vuosina

1995–2004. Risperidoni, ketiapiini ja  
olantsapiini lisäsivät painoa enemmän  
ja aripipratsoli, tsiprasidoni ja klotsa-  
piini vähemmän kuin perinteiset psy-  
koosilääkkeet.

Aripipratsolin raskauden aikaisesta  
käytöstä ei ole vielä riittävästi tietoa.  
Eläinkokeissa ei voitu sulkea pois  
mahdollisia sikiötoksisia vaikutuksia  
(luutumisen hidastumista ilmeni rotilla  
ja kaniineilla). Potilaita on kehoitet-  
tava kertomaan lääkärilleen, mikäli he  
tulevat raskaaksi tai suunnittelevat  
raskautta hoidon aikana. Valmistetta  
ei pidä käyttää raskauden aikana,  
paitsi jos odotettava hyöty on selvästi  
suurempi kuin sikiölle mahdollisesti  
aiheutuva vaara.

## Kirjallisuutta

Brixner DI, Said Q, Corey-Lisle PK  
ym. Naturalistic impact of second-  
generation antipsychotics on weight  
gain. *Ann Pharmacother*  
2006;40:626-32.

Cosi C, Carilla-Durand E, Assie MB  
ym. Partial agonist properties of the  
antipsychotics SSR181507, aripipraz-  
ole and bifeprunox at dopamine D2  
receptors: G protein activation and  
prolactin release. *Eur J Pharmacol*  
2006;535:135-44.

Ohlsen RI, Pilowsky LS. The place of  
partial agonism in psychiatry: recent  
developments. *J Psychopharmacol*  
2005;19:408-13.

Aripipratsoli on skitsofrenialää-  
ke, jonka antipsykoottinen te-  
ho vastasi kliinisissä tutkimuk-  
sissa haloperidolin, risperido-  
nin ja olantsapiinin tehoa. Ari-  
pipratsolin teho ei lisääntynyt  
suhteessa annokseen, eivät  
myöskään tavalliset haitat. Ari-  
pipratsoli vaikutti prolaktiinita-  
soihin ja QTc-aikaan  
vähemmän kuin risperidoni.

Ekstrapyramidaalihaittojen  
suhteen aripipratsoli ei eronnut  
muista uusista psykoosilääk-  
keistä. Vaikutus painoon oli vä-  
häisempi kuin olantsapiinilla.  
Voimakkaat CYP2D6:n ja  
CYP3A4:n estäjät (esimerkiksi  
keto- ja itrakonatsoli) hidasta-  
vat aripipratsolin metaboliaa.  
Aripipratsolia ei ole hyväksytty  
dementiaan liittyvien psykooot-  
tisten oireiden hoitoon.

## Sunitinibi

### Sutent 12,5 mg, 25 mg ja 50 mg kovat kapselit, Pfizer Ltd

Euroopan lääkeviraston (EMA) ihmislääketyöryhmä (CHMP) on arvioinut proteiinityrosiinikinaasin estäjän, sunitinibin  
hyöty-haittasuhteen positiiviseksi sekä pahanlaatuisen ruuansulatuskanavan stroomakasvaimen (GIST) hoidossa että pit-  
källe edenneen munuaissyövän (MRCC) hoidossa ja antanut positiivisen lausunnon rajatulle myyntiluvulle harvinaislääk-  
keenä 27.4.2006.

Sunitinibi estää reseptorityrosiinikinaasia, joka vaikuttaa kasvainten kasvuun. Se on tarkoitettu pahanlaatuista ruuansula-  
tuskanavan stroomakasvainta (GIST) sairastavien potilaiden hoitoon silloin, kun imatinibihoito on osoittautunut tehotta-  
maksi ja kasvain on metastoitunut ja/tai kun kasvainta ei voi leikata. Sutent on tarkoitettu potilaille, joilla on pitkälle  
edennyt metastoitunut munuaissyöpä silloin kun interferonialfa- tai interleukiini-2-hoito on osoittautunut tehottomaksi.  
Yleisiä haittavaikutuksia ovat uupumus, hypertensio, neutropenia ja ruuansulatuskanavan häiriöt.  
EMA tulee arvioimaan sunitinibin hyöty-haittasapainoa vuosittain.

Ks. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/14775506en.pdf>

Rajaratnam Radhakrishnan

# Inhaloitava ihmisinsuliini

## Exubera 1 mg ja 3 mg inhalaatiojauhe, Aventis/Pfizer EEIG, Britannia

Exubera on uusi hengitettävä insuliinivalmiste, joka sisältää E. colissa tuotettua ihmisinsuliinin kanssa identtistä nopeavaikutteista insuliinijauhetta.

Käyttöaiheet ovat aikuistyyppin 2 diabetes mellitus, joka ei pysy riittävän hyvin hallinnassa oraalilla diabeteslääkkeillä sekä tyyppin 1 diabetes mellitus injektoitavan pitkä- tai keskipitkävaikutteisen insuliinin kanssa.

Exuberaa ei suositella alle 18-vuotiaille, koska pitkäaikaisen käytön kokemukset lapsilla puuttuvat.

Insuliinin annostus on yksilöllinen ja riippuu mm. ravinnon hiilihydraattipitoisuudesta ja fyysisestä aktiivisuudesta. Inhaloitavan insuliinin suositeltu aloitusannos/vrk perustuu kaavaan:  $\text{ruumiinpaino (kg)} \times 0,15 \text{ mg/kg} = \text{kokonaisvuorokausiannos (mg)}$ . Kokonaisvuorokausiannos jaetaan kolmeen ennen ateriala otettavaan annokseen.

### Farmakodynamiikka

Hengitettävän ihmisinsuliinin verensokeritasoa alentava vaikutus alkaa 10–20 minuutin kuluttua inhalaation jälkeen. Maksimivaikutus saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua, ja vaikutus kestää noin 6 tuntia. Koska Exubera vaikuttaa nopeammin kuin ihon alle injektoitava nopeavaikutteinen insuliini, inhalaatio tulee ottaa noin 10 minuutin aikana ennen ateriala.

Yksi mg inhaloitavaa insuliinia vastaa noin kolmea yksikköä ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia, ja 3 mg inhaloitavaa insuliinia vastaa noin kahdeksaa yksikköä ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia.

### Farmakokinetiikka

Inhaloitava ihmisinsuliini imeytyy hengitysteistä terveillä tutkimushenkilöillä sekä tyyppin 1 tai tyyppin 2 diabeetikoilla yhtä nopeasti kuin ihon alle annettavat nopeavaikutteiset insuliinianalogit ja nopeammin kuin ihon alle annettava nopeavaikutteinen ihmisinsuliini. Aika insuliinin huippupitoisuuden saavuttamiseen ( $T_{\max} = 45 \text{ min}$ ) on inhaloitavalla ihmisinsuliinilla yleensä puolet lyhyempi kuin ihon alle annettavalla nopeavaikutteisella ihmisinsuliinilla. Huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) ja kokonaisaltistus (AUC) ovat samaa luokkaa kuin nopeavaikutteisen ihmisinsuliinin ihonalaisen annon jälkeen.

Hengitettävän ihmisinsuliinin suhteellinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 10 % (8–11 %) ihon alle annettavaan nopeavaikutteiseen ihmisinsuliiniin verrattuna. Kliinifarmakologisissa tutkimuksissa kolmen 1 mg:n annoslevyn inhalaation jälkeen  $C_{\max}$  oli noin 30 % ja AUC noin 40 % suurempi kuin yhden 3 mg:n annoslevyn inhalaation jälkeen. Tämän vuoksi kolmea 1 mg:n annoslevyä ei voi korvata yhdellä 3 mg:n annoslevyllä. Eron on esitetty johtuvan 1 mg:n ja 3 mg:n kerta-annoslevyjen erilaisesta energiamassasuhteesta: kun kerta-annoslevy sisältää vähemmän jauhetta, inhalaattori hajottaa tai deagglomeroi jauheen tehokkaammin, jolloin pienten aerodynaamisten partikkeleiden osuus 1 mg:n kerta-annoslevyssä on suurempi. Jos 3 mg:n kerta-annoslevyä ei ole tilapäisesti saatavilla, sen sijaan on otettava kaksi 1 mg:n kerta-annoslevyä ja seurattava tarkoin veren-

sokeripitoisuutta.

Tyyppin 1 diabeetikoilla AUC:n yksilöllinen vaihtelu on inhaloitavalla ihmisinsuliinilla samaa luokkaa kuin ihon alle annettavalla nopeavaikutteisella ihmisinsuliinilla, mutta huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) vaihteli enemmän inhaloitavalla insuliinilla. Tyyppin 2 diabeetikoilla  $C_{\max}$ - ja AUC-arvojen yksilöllinen vaihtelu oli inhaloitavalla ihmisinsuliinilla samanlainen tai vähäisempi kuin injektoitavalla nopeavaikutteisella ihmisinsuliinilla. Pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa yksilöllinen vaihtelu väheni, kun annostustekniikka opittiin paremmin.

Ylipainoisilla tyyppin 2 diabeetikoilla  $C_{\max}$  oli suurempi inhaloitavan insuliinin jälkeen kuin ihonalaisen annon jälkeen johtuen todennäköisesti injektoidun insuliinin viivästyneestä ja vähentyneestä imeytymisestä. Samasta syystä inhaloitavan insuliinin suhteellinen hyötyosuus oli suurempi ylipainoisilla tyyppin 2 diabeetikoilla kuin normaalipainoisilla tyyppin 1 diabeetikoilla.

Tupakointi lisää selvästi inhaloitavan ihmisinsuliinin imeytymistä, huonontaa diabetestasapainoa ja suurentaa hypoglykemian vaaraa hengitettävää insuliinia käytettäessä.  $T_{\max}$  saavutetaan 20–30 minuuttia aiemmin,  $C_{\max}$  suurenee noin 3–5-kertaiseksi ja AUC noin 2–3-kertaiseksi. Passiivinen tupakointi pienentää jonkin verran inhaloitavan insuliinin hyötyosuutta. Terveillä vapaaehtoisilla AUC pieneni noin 17 % ja  $C_{\max}$  noin 30 %, kun Exuberaa otettiin kahden tunnin kuluttua passiivisesta tupakansavaltistuksesta.

Munuaisten ja maksan vajaatoi-

minnan vaikutusta inhaloitavan ihmisisuliinin imeytymiseen ei ole tutkittu. Sukupuoli ei vaikuta inhaloitavan ihmisisuliinin imeytymiseen. Inhaloitava ihmisisuliini imeytyi nopeammin kuin nopeavaikutteinen ihmisisuliini tyypin 1 diabetesta sairastavilla lapsilla (6–11 v.) ja nuorilla (12–17 v.).

Kertainhalaatiosta noin 30 % jää joko annoslevyyyn tai antolaitteeseen, 20 % suuhun ja nieluun, 10 % keuhkoihin johtaviin ilmäteihin ja 40 % kulkeutuu syvälle keuhkoihin.

## Kliiniset tutkimukset

Myyntiluvan haltija esitti hakemuksessaan raportit yli 30 kliinisfarmakologisesta tutkimuksesta sekä yli 20:stä faasien 2 ja 3 tutkimuksesta. Tärkeimmissä tehotutkimuksissa tyypin 1 diabeetikkoja oli noin 850, pitkävaikutteista insuliinihoitoa saavia tyypin 2 diabeetikkoja noin 350 ja oraalista sokeritautilääkitystä saavia tyypin 2 diabeetikkoja noin 1 400. Yli 1 900 potilasta sai Exuberaa yli kuusi kuukautta ja > 700 potilasta yli 2 vuotta.

Tyypin 1 diabeetikoilla Exuberan ja pitkä- tai keskipitkävaikutteisen insuliinin yhdistelmähoito pienensi HbA<sub>1c</sub>:tä yhtä tehokkaasti kuin pelkkä injektoidava insuliini. Glukoosin paastoarvot plasmassa olivat merkittävästi pienemmät Exuberaa sisältänyttä insuliinihoitoa saaneilla potilailla kuin injektoidavaa nopeavaikutteista ihmisisuliinia käyttäneillä potilailla.

Tyypin 2 diabeetikoilla glukoosin paastoarvot plasmassa olivat merkittävästi pienemmät potilailla, jotka saivat Exuberaa sisältänyttä hoitoa kuin potilailla, jotka saivat yksinomaan injektoidavaa insuliinia. Tyypin 2 diabeetikoilla, joilla verensokeritasapaino ei ollut hallinnassa pelkästään oraalilla lääkkeillä, Exubera yksin tai Exuberan ja oraalisten diabeteslääkkeiden yhdistelmähoito pienensi tehokkaammin HbA<sub>1c</sub>:tä kuin oraaliset lääkkeet yksin.

Inhaloitavaa insuliinia saaneiden potilaiden plasman sokerin paastoarvot olivat samaa luokkaa tai pienempiä kuin potilailla, jotka saivat pelkkää oraalista lääkettä. Inhaloitava insuliini ei parantanut lisää hoitotasapainoa tyypin 2 diabeetikoilla, joilla verensokeritaso oli jo riittävän hyvin tasapainossa oraalilla diabeteslääkkeillä.

Äkilliset hengitystieinfektiot (ylähengitysteiden infektiot, keuhkoputken tulehdukset) eivät huonontaneet diabeteksen tasapainoa eivätkä lisänneet hypoglykemian vaaraa Exubera-hoidon aikana. Exuberan käytöstä keuhkokuumeepotilailla ei ole kokemusta.

## Yhteisvaikutukset

Inhaloitavan ihmisisuliinin mahdolliset yhteisvaikutukset eivät poikkea muiden insuliinivalmisteiden yhteisvaikutuksista, joista merkittävimmät ovat farmakodynaamisia. Insuliinin verensokeripitoisuutta alentavaa vaikutusta ja hypoglykemiavaaraa voivat lisätä mm. oraaliset sokeritautilääkkeet, ACE:n estäjät, MAO:n estäjät, salisylaatit ja sulfonamidit.

Exuberan käyttöä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka voivat muuttaa lääkkeen imeytymistä tai läpäisevyyttä keuhkoihin, ei ole tutkittu. Jos tällaista sairautta sairastavalle tai tällaisia lääkkeitä käyttävälle potilaalle annetaan inhaloitavaa ihmisisuliinia, suositellaan verensokeripitoisuuden tarkkaa seurantaa ja annoksen asianmukaista sovittamista.

Aineita, jotka voivat heikentää insuliinin verensokeripitoisuutta pienentävää vaikutusta, ovat kortikosteroidit, danatsoli, oraaliset ehkäisyvalmisteet, kilpirauhashormonit, kasvuhormoni, sympatomimeetit ja tiatsidit. Oktreetidi/lanreetidi voivat joko vähentää tai lisätä insuliinin tarvetta. Beetasalpaaja voi peittää hypoglykemian oireet. Alkoholi voi voimistaa ja pidentää insuliinin hypoglykeemistä vaikutusta.

## Toksisuus ja turvallisuus

Inhaloitava insuliini ei ole aiheuttanut merkittäviä muutoksia rottien, koirien ja apinoiden hengitysteissä enintään 6 kuukauden inhalaatiotoksisuustutkimuksissa. Eläinkokeissa inhaloitava ihmisisuliini ei kertynyt keuhkoihin.

Exuberan haittavaikutustiedot perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, joihin osallistui yli 2 700 tyypin 1 tai tyypin 2 diabeetikkoa.

Hypoglykemia on muun insuliinihoidon tavoin yleisimmin havaittu haittavaikutus ( $\geq 1/10$  potilaalla). Muita erittäin yleisiä tai yleisiä haittavaikutuksia olivat yskä ( $\geq 1/10$ ), hen-

genahdistus, nielun ärsytys, nielun kuivuminen ( $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ).

Yskää ilmeni tyypillisesti muuttaman sekunnin tai minuutin kuluessa insuliinin sisäänhengityksestä. Yskä oli pääasiassa lievää ja väheni ajan myötä. Yskän vuoksi hoidon lopetti 1 % potilaista. Useimmissa hengenahdistustapauksista oire oli lievä tai keskivaikea. Exubera-hoidon aikana FEV<sub>1</sub>-arvo pieneni 15 % lähtötilanteesta 1,3 %:lla tyypin 1 diabeetikoista ja 5,0 %:lla tyypin 2 diabeetikoista. Hoidon lopetti yskän vuoksi 1 % ja hengenahdistuksen vuoksi 0,4 % potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa insuliinivasta-aineita todettiin useammin ja keskimääräiset insuliinivasta-ainetasot olivat korkeampia potilailla, joilla injektoidava ihmisisuliini vaihdettiin Exuberaan kuin henkilöillä, jotka jatkoivat injektoidavan ihmisisuliinin käyttöä. Insuliinivasta-aineiden tasot olivat korkeampia tyypin 1 diabeetikoilla kuin tyypin 2 diabeetikoilla, ja tasot vakiintuivat 6–12 kuukauden altistuksen aikana molemmissa ryhmissä. Insuliinivasta-aineilla ei todettu olevan kliinistä merkitystä.

Insuliinihoito voi aiheuttaa natriumretentiota ja turvotusta. Hoidon aloittamisen yhteydessä voi ilmetä silmien taittovirheitä. Tällaiset vaikutukset ovat tavallisesti ohimeneviä.

Exubera-hoidon aikana on raportoitu erittäin harvoin yleistyneistä allergisista reaktioista, kuten ihoreaktioista, angioedeemasta, bronkospasmeista, hypotensiosta ja sokista.

Inhaloitavan insuliinin yliannostuksen aiheuttaman hypoglykemian hoito ei poikkea muiden insuliinien yliannostuksen aiheuttaman yliannostuksen hoidosta.

## Vasta-aiheet ja varoitukset

Exuberaa ei tule antaa potilaille, joilla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (mannitoli, glysiini, natriumsitraatti (dihydraattina), natriumhydroksidi). Valmiste ei sisällä laktoosia. Insuliinien käytössä yleisesti huomioitavat asiat ja diabeteksen hoidon epätasapainon (hyper- tai hypoglykemian) mahdollisuus on huomioitava myös Exuberan käytössä.

Exubera-hoidon aikana ei saa tupakoida. Tupakointi on lopetettava vähintään 6 kuukautta ennen hoidon aloittamista. Jos potilas aloittaa tupa-



koinnin tai ryhtyy tupakoimaan uudelleen hoidon aikana, Exuberan käyttö on heti lopetettava suurentuneen hypoglykemiavaaran vuoksi ja siirryttävä käyttämään jotakin vaihtoehtoista hoitoa. Exubera ei saa käyttää, jos potilaalla on huonosti hallinnassa oleva, epävakaa tai vaikea astma tai vaikea (GOLD III tai IV) keuhkoasthma (COPD).

Exuberaa ei saa käyttää raskauden aikana, koska kokemusta sen käytöstä odottavilla äideillä ei ole. Inhaloitava insuliini indusoi usein insuliinivastaineita, joiden sikiölle aiheuttamaa riskiä ei tunneta. Jos potilas tulee Exubera-hoidon aikana raskaaksi, inhaloitava insuliini on vaihdettava ihon alle annettavaan insuliiniin, jolloin annosta voidaan joutua muuttamaan.

Potilaalle on annettava perusteelliset ohjeet inhalaattorin käytöstä. Insuliinijauhe hengitetään sisään yhdellä hitaalla, tasaisella hengenvedolla inhalaattorin suukappaleen läpi. Tämän jälkeen hengitystä pidätetään 5 sekuntia ennen normaalia uloshengitystä. Inhalaatiotekniikan on oltava aina samanlainen lääkkeen optimaalisen ja yhdenmukaisen annostuksen takaamiseksi.

Valmistetta ei saa altistaa kosteille olosuhteille (esim. höyryinen kylpyhuone). Jos inhalaattori altistuu käytön aikana vahingossa erittäin kosteille olosuhteille, inhalaattorin annostelama insuliiniannos voi pienentyä. Tällöin insuliininvapautin on vaihdettava uuteen ennen seuraavaa inhalatiota.

Varovaisuutta on noudatettava Exuberan käytössä, jos potilas painaa vähän, koska pienin Exuberan annos vastaa kolmea yksikköä (=1 mg) injektoitavaa lyhytvaikutteista ihmisinsuliinia.

Potilaan keuhkofunktio on aina tutkittava ennen Exubera-hoidon aloittamista ja tutkimukset on toistettava ensimmäisten kuuden hoitokuukauden jälkeen. Jos FEV-1-arvo on pienentynyt alle 15 % lähtöarvosta kuuden kuukauden kuluttua, spirometria toistetaan, kun hoidon aloituksesta on kulunut yksi vuosi ja sen jälkeen vuosittain. Jos keuhkotoiminta on heikentynyt lähtötilanteesta 15–20 % tai > 500 ml kuuden kuukauden kuluttua, spirometria toistetaan 3 kuukauden kuluttua. Jos potilaan FEV-1 on pienentynyt yli 20 % lähtötilanteesta toistetusti vähintään kahdessa perättäisessä tutkimuksessa 3–4 viikon välein, Exuberan käyttö on keskeytettävä. Jos potilaalle kehittyy Exubera-hoidon aikana hengenahdistus, mahdolliset sydän- ja keuhko-peräiset syyt on tutkittava. Jos potilaan keuhkofunktio heikkenee merkittävästi tai hänelle kehittyy keuhkoedeema, Exubera-hoito on keskeytettävä ja vaihdettava injektoitavaan insuliiniin.

Joissakin harvinaisissa tapauksissa voi ilmetä bronkospasmeja. Niiden ilmaantuessa Exubera-hoito on keskeytettävä ja potilaan on hakeuduttava heti lääkäriin. Ennen hoidon uudelleen aloittamista riskit on arvioitava huolellisesti. Hoito voidaan aloittaa uudelleen vain sairaalaolosuhteissa.

Exubera on insuliinin uusi hengitettävä valmiste. Sen insuliini on nopeavaikutteista, ihmisinsuliinin kanssa identtistä insuliinia, jonka verensokeritasoa alentava vaikutus alkaa 10–20 minuutin kuluttua ja maksimi-vaikutus saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua inhalaation jälkeen. Vaikutus kestää noin 6 tuntia. 1 mg hengitettävää insuliinia vastaa noin kolmea yksikköä ja 3 mg noin kahdeksaa yksikköä injektoitavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia.

Exuberan käyttöaiheet ovat aikuispotilaiden tyypin 2 diabetes mellitus, joka ei pysy riittävän hyvin hallinnassa oraalisilla diabeteslääkkeillä vaan vaatii insuliinihoitoa sekä tyypin 1 diabetes mellitus yhdessä injektoitavan pitkä- tai keskipitkävaikutteisen insuliinin kanssa. Exuberaa ei suositella alle 18-vuotiaalle.

Tyypin 1 diabeetikoilla Exubera ja pitkä- tai keskipitkävaikutteisen insuliinin yhdistelmähoito laski HbA<sub>1c</sub>:tä yhtä tehokkaasti kuin injektoitava insuliinihoito. Tyypin 2 diabeetikoilla, joilla diabetes ei ollut tasapainossa pelkästään suun kautta otettavilla lääkkeillä, Exubera yksin tai Exuberan ja oraalisten diabeteslääkkeiden yhdistelmä laski tehokkaammin HbA<sub>1c</sub>:tä kuin oraaliset sokeritautilääkkeet yksin. Exuberasta ei ollut lisähyötyä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla verensokeritaso oli jo riittävän hyvin tasapainossa oraalisilla diabeteslääkkeillä.

# Pelihimo Parkinsonin taudin lääkkeestä?

Puolessa välissä kuudettakymmentä oleva mies sairasti Parkinsonin tautia, joka oli diagnosoitu jo 90-luvun alussa. Neurologista oireilua hänellä oli ollut jo nuoruudessa. Sairaus pysyi kontrollissa pitkään levodopa/karbidopa +selegiliini-lääkityksellä, mutta 2002 alkuvuonna oireisto paheni, joten lääkitystä muutettiin ja siihen lisättiin pramipeksoli, jonka annos loppukeväästä oli tasolla 0,7 mg x 3. Annosta yritettiin vielä suurentaa taudin oireilun vuoksi, mutta pakkoliikkeiden takia se pienennettiin lähtötasolle. Muuna lääkityksenä oli levodopa/ben-serat-sidi 100/25 neljäsosatabletti kahdesti päivässä ja depottabletti yöksi sekä selegiliini 10 mg x 1. Motorinen oireisto pysyi melko hyvin hallussa näillä lääkkeillä, mutta syksyllä 2002 mies, joka kuvasi itseään nuukaksi, oli ryhtynyt pelaamaan ja onnistui hävittämään lyhyessä ajassa melko suuret säästönsä. Pramipeksoli vaihdettiin ropiniroliin, jolloin pelihimo hävisi.

Kirjallisuus tuntee noin 30 tapaus-ta, joissa potilaalle on uutena oireena tullut pakonomainen pelihimo tai jossa aikaisempi oire on pahentunut. Sen prevalenssiksi pitkälle kehittyneessä Parkinsonin taudissa on ehdotettu jopa 5 %. Luku on espanjalaisesta aineistosta: 12 potilasta 250:stä Parkinsonin tautia sairastavasta täytti DSM-IV-tautiluokituksen kriteerit. Prevalenssiksi normaaliväestössä on ehdotettu 0,3–1,5 %.

Yleensä oire on liittynyt dopaminergin/dopamiiniagonistin aloittamiseen tai jonkin aikaa kestäneeseen käyttöön, joskus viive on ollut pidempikin. Usein lääkkeenä on mainittu pramipeksoli tai ropiniroli. AERS-haittavaikutustietokannassa tietojen haravointiin käytetty algoritmi löytää pelihimoa koskevan signaalin pramipeksolille, bromokriptiinille, karbidopa/levodopa-yhdistelmälle, ropinirolille, levodopalle yksinään ja pergolidille, mutta ei millekään dopamiiniantago-

nistille. Tämäkin vahvistaa ajatusta, että dopamiini ja siis sitä stimuloivat lääkkeet myös ryhmänä voisivat tällaisen haitan aiheuttaa. Useimmiten potilaat ovat kuvanneet oireen tulevan esiin 'on'-vaiheen aikana. On myös ehdotettu, että oire voisi tulla näistä lääkkeistä riippumatta, sillä muutamalla potilaalla oireisto tuli stabiilin lääkityksen aikana, eikä dopaminergisen lääkityksen vähentäminen johtanut oireen poistumiseen. Tämä on mielenkiintoista mutta joskin ristiriitaista; Parkinsonin taudin psykiatriset oireet viittaavat pikemmin dopamiinin suhteelliseen puutteeseen kuin dopamiinin ylimäärään mielihyväjärjestelmässä (masennus, anhedonia, apatia, ahdistus).

Haittavaikutuksina on kuvattu myös hyperseksuaalisuutta, hypomani-aa ja pakko-oireita – joista kahteen viimeksi mainittuun pelihimo on yhdistetty. Oire on kuitenkin kuvattu ilman selvää maniaa tai hypomani-aa.

Parkinsonin tautia sairastavista potilaista noin 15–30 %:lle kehittyä dementia ja myös persoonallisuusmuutokset ja psykoosit ovat mahdollisia, joten monenlainen outo käytös toki on mahdollista. Jotta asia olisi monimutkainen, onkin Parkinsonin taudin aikainen pelihimo liitetty potilaiden alkoholin väärinkäyttöön, (parkinson) lääkeriippuvuuteen, sairaalaiseen mus-tasukkaisuuteen ja myös masennukseen ja ahdistukseen. Niin ikään on esitetty, että pakonomainen pelinhimo voisi olla yritys kompensoida aivojen palkkiojärjestelmän hypodopaminergistä tilaa: pelaaminen olisi siis ulkoinen "itsehoito" sisäisen järjestelmän puutteeseen.

Pelihimo on mainittu pramipeksolin valmisteyhteenvedossa, joten lääkevalvontaviranomaisen kannalta asia ei tässä nimenomaisessa tapauksessa johda lisätoimenpiteisiin. Ensisijainen hoito lienee lääkeannoksen pienentäminen tai lääkkeen vaihto, mutta neu-

vontaa ja terapiaakin on ehdotettu. Potilaan omaisten informointi on varmasti paikallaan. Yhden tapausselostuksen mukaan oiretta on hoidettu onnistuneesti – mutta ei ilman haittavaikutuksia – risperidonillakin, joka onkin tehokas dopamiiniantagonisti.

## Kirjallisuutta

Aarsland D, Alves G, Larsen J. Disorders of motivation, sexual conduct, and sleep in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2005;96:56-64.

Avanzi M, Uber E, Bonfa F. Pathological gambling in two patients on dopamine replacement therapy for Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2004;25:98-101.

Dodd M, Klos K, Bover J, Geda, Y, Josephs K, Ahlskog J. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:1377-81.

Driver-Dunclay E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61: 422-3.

Gschwandtner U, Aston J, Renaud S, Fuhr P. Pathological gambling in patient with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:170-2.

Kurlan R. Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:433-469.

Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, Jimenez-Jimenez FJ, Villanueva C, Orti-Pareja M, Bermejo F. Pathological gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacological treatment?. *Mov Disord* 2000;15:869-72.

Montastruc JL, Schmitt L, Bagheri H. [Pathological gambling behaviour in a patient with Parkinson's disease treated with levodopa and bromocriptine]. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159:441-3.

Seedat S, Kesler S, Niehaus D, Stein D. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agent. *Depress Anxiety* 2000;11:185-6.

Szarfman A, Murali Doraiswamy P, Tonning J, Levine J. Association between pathologic gambling and parkinsonian therapy as detected in the Food and Drug Administration Adverse Event Database. *Arch Neurol* 2006;63:170

# Astma ja muut obstruktiiviset keuhkosairaudet – lääkkeiden käyttö Suomessa vuonna 2004

*Astmaa sairastaa noin 5–6 % suomalaisista (1, 2). Se on yleistynyt viimeisen parinkymmenen vuoden aikana jatkuvasti (3). Noin 400 000 suomalaisen arvellaan sairastavan keuhko-kohtaumatautia (4). Vuonna 2004 erityiskorvausoikeus kroonisen keuhkoastman ja sitä muistuttavien kroonisten obstruktiivisten keuhkosairauksien lääkkeisiin oli 212 117 henkilöllä eli noin 4 prosentilla suomalaisista. Yleisimmistä näiden sairauksien lääkkeistä sai korvauksia 167 904 henkilöä (5).*

Kelan luokituksen mukaan kroonisen keuhkoastman ja sitä muistuttavien kroonisten obstruktiivisten keuhkosairauksien ryhmään kuuluvat astma, krooninen obstruktiivinen keuhkoputken tulehdus ja/tai keuhkojen laajentuma, keuhkojen kystinen fibroosi, krooninen tarkemmin määrittelemättömän ilmasteiden ahtauma vaikeissa muodoissaan ja lasten bronkopulmonaalinen dysplasia.

Astma jaetaan sen vaikeuden ja hoidon tarpeen perusteella neljään luokkaan: ajoittainen, lievä, keskivaikea ja vaikea (6–8). Merkittävä osa astmasta on lievää eikä tarvitse päivittäistä lääkehoitoa. Vuoden 2004 astmabarometrissa noin 48 % astmalääkkeiden käyttäjistä luokiteltiin vaikeusasteeltaan lievimpään luokkaan (9). Kelan erityiskorvauskriteerien mukaan *keuhkoastmaa on pidettävä vaikeana ja pitkäaikaisena sairautena silloin, kun säännöllinen lääkitys on kestänyt vähintään puoli vuotta ja jatkuu edelleen. Koska astmaan saattaa kuulua alkuvaiheen tehokkaan lääkehoidon jälkeen oireettomia vaiheita, on lääkityksen tarve arvioitava uudelleen aika ajoin.* Vuonna 2001 yli puolet korvattavista astmalääkkeistä käyttäneistä sai erityiskorvauksen säännöllisen hoidon takia (2). Ajoittainen tai lievä

astma ei siis välttämättä täytä erityiskorvausoikeuden edellytyksiä, ainakaan pysyvästi. GINAn (*The Global Initiative For Asthma*) luokituksen mukaan myös lievä tai keskivaikea astma voi kuitenkin olla pitkäaikainen (6).

Keuhko-kohtaumatauti voidaan vastavasti jakaa vaikeusasteen mukaan kolmeen luokkaan: lievään (75 %), kohtalaiseen (lääkärin hoitoa vaativaan, 20 %) ja vaikeaan (vuosittain sairaalahoitoa vaativaan, 5 %) (4). Keuhko-kohtaumataudin ja muiden obstruktiivisten keuhkosairauksien lääkelyhoitoon voi saada erityiskorvausoikeuden samoin periaattein kuin astman lääkehoitoon.

## Astman hoitosuosituksista

Useiden kotimaisten ja ulkomaalaisten hoitosuosistusten perusteella astman tärkein ensilinjan lääke on hengittettävä glukokortikoidi, jatkossa lyhyesti steroidi tai kortikosteroidi (3, 8–12). Vertailujen perusteella kortikosteroidit ovat tehokkaampia tulehdusten estäjiä kuin uudemmat, erityisesti astmaan kehitetyt lääkkeet, kuten leukotrieeninsalpaajat, teofylliini tai kromonit (mm. 12–14). Joidenkin potilaiden hoidossa steroidi voidaan lie-

vässä astmassa korvata leukotrieeninsalpaajalla tai muulla tulehdusta hillitsevällä lääkkeellä (15).

Inhaloitavan steroidin rinnalle suositellaan tarvittaessa otettavaksi lyhytvaikutteista beeta-2-agonistia (10). Sen käyttötarvetta voidaan jossain määrin pitää indikaattorina tulehdusta hillitsevän lääkityksen riittämättömyydestä (8). Jatkuviin keskivaikeisiin ja vaikeisiin oireisiin sekä pahenemisvaiheisiin suositellaan kortikosteroidin rinnalle pitkävaikutteista beeta-2-agonistia sekä teofylliiniä, leukotrieeninsalpaajaa tai oraalista prednisolonia (3, 10). Eräät tutkimukset ovat puoltaneet kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta-2-agonistin yhdistelmähoitoa (mm. 16). Joissakin tutkimuksissa pitkävaikutteisen beeta-2-agonistin on todettu olevan lisähoitona leukotrieeninsalpaajaa tehokkaampi silloin, kun kortikosteroidihoito ei yksin riitä (17).

FDA Yhdysvalloissa on suositellut, että pitkävaikutteisia beeta-2-agonisteja pitäisi määrätä ainoastaan niille potilaille, joille ei ole saatu toivottavaa vastetta muilla astmaa hillitsevillä lääkkeillä, kuten pienellä tai keskisuuralla annoksella kortikosteroidia (18). Myös Rohto-keskus on arvioinut, että pitkävaikutteiset beeta-2-agonistit ai-



heuttavat toleranssia beeta-2-agonistien keuhkoputkia avaavalle vaikutukselle, eikä niitä siksi pidä ottaa käyttöön astman varhaisessa vaiheessa (9). Vaikka pitkävaikutteisten beeta-2-agonistien käyttöä on kritisoitu niiden kalleuden tähden, voi kustannusvaikuttavuus olla hyvä joissakin tapauksissa. Joidenkin tutkimusten perusteella formoterolihoitoa pidetään kustannusvaikuttavuudeltaan parempana kuin salmeterolihoitoa (19, 20).

Vuonna 2000 kansallisia hoitosuosituksia noudatettiin melko hyvin, ainakin hoidon jatkuvuuden ja kortikosteroidin yleisen käytön perusteella (21). Aikuisilla astmapotilailla oli kuitenkin käytössään useita lääkkeitä, keskimäärin kaikkiaan 4,5 reseptilääkettä, joista noin 2,4 oli astmalääkkeitä (22). Miesten keskimääräiset vuotuiset astman lääkekustannukset olivat 516 euroa ja naisten 529 euroa vuonna 2004 (5).

## Tutkimuksen tavoitteet ja menetelmät

Tavoitteena oli selvittää, mitä reseptilääkkeitä käytettiin kroonisen keuhkoastman ja sitä muistuttavien kroonisten obstruktiivisten keuhkosairauksien (Kelan luokitus 203) hoidossa, sekä miten lääkkeiden käyttö ja lääkekustannukset jakautuivat alueittain ja sosioekonomisesti vuonna 2004. Lääkehoitoja tarkasteltiin myös hoitosuosituksen pohjalta (3, 10, 23). Maaliskuussa 2006 julkaistiin uusi Käypä hoito -suositus (7), mutta tässä aineistossa lääkkeitä on verrattu ensisijaisesti vuonna 2004 voimassa olleisiin hoitosuosituksiin. Tutkimuksen tavoitteena oli siis kuvata, miten astmalääkkeiden käyttö jakautui Suomessa tulotason, koulutustason, iän, sukupuolen, äidinkielen ja työllisyyden suhteen.

Tutkimus toteutettiin rekisteritutkimuksena Kelan ja Tilastokeskuksen aineistoilla. Aineiston poiminta ja tutkimusmetodologia on esitetty pääpiirteittäin aikaisemmassa TABU-artikkelissa (24). Yhdistelmävalmistetta tarkoitetaan tässä artikkelissa valmistetta, joka sisältää hengitettävää steroidia ja pitkävaikutteista beeta-2-agonistia tai hengitettävää antikolinergia ja lyhytvaikutteista beeta-2-agonistia (ATC-ryhmä R03AK).

**Taulukko 1. Kooste aineistosta suhteessa koko väestöön**

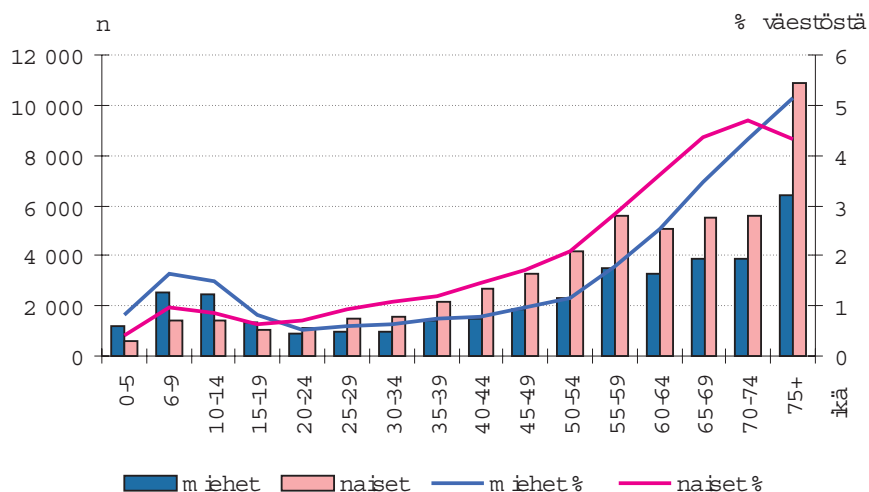
Muuttuja	% väestöstä	% aineistosta
<b>Sukupuoli</b>		
mies	48,9	41,8
nainen	51,1	58,3
<b>Kieli</b>		
suomi	92,0	94,6
ruotsi	5,6	4,9
muu	2,4	0,5
<b>Koulutus</b>		
ei/ei tiedossa/perustutkinto	38,1	56,6
toisen asteen	37,2	26,9
alin korkea-aste	12,0	9,2
korkeakoulututkinto	12,6	7,4
<b>Asuinkunnan koko</b>		
alle 20 000 as.	39,5	43,7
20 000–49 999 as.	22,5	22,4
vähintään 50 000 as.	38,0	33,9

## Lääkkeiden käyttö

Aineisto koostui 92 100 henkilöstä, eli 55 % niistä, jotka saivat erityiskorvausta astmalääkkeistään vuonna 2004. Naisia tutkimusaineistossa oli 58 %. Aineiston perusteella astman ja muiden obstruktiivisten keuhkosairauksien esiintyvyys oli jonkin verran suurempi naisilla, vanhemmilla, suomenkielisillä ja pienemmissä kunnissa asuvilla kuin miehillä, nuoremmilla, muunkielisillä ja isommissa kunnissa asuvilla (taulukko 1, kuva 1).

Aineiston henkilöillä oli käytössään vuoden 2004 aikana yhdestä yhteentoista eri astmalääkettä, keskimää-

rin 2,3 lääkettä (taulukko 2), mikä vastaa hyvin aiemmin esitettyjä tutkimustuloksia (21). Taulukossa 3 on esitetty kymmenen yleisintä lääkitystä, mitkä kattavat 67 % aineistosta. Vajaat 20 000 henkilöä (20 % aineistosta) käytti hengitettävää steroidia yhdessä lyhytvaikutteisen beeta-2-agonistin kanssa. Tämä oli yleisin lääkitys myös jokaisessa ikäryhmässä. Lisäksi pelkkää inhaloitavaa steroidia, pelkkää yhdistelmävalmistetta tai yhdistelmävalmistetta yhdessä lyhytvaikutteisen beeta-2-agonistin kanssa käytti kuitenkin noin 10 000 henkilöä (n. 10 % aineistosta). Näissäkin ikäryhmittäiset jakaumat olivat melko tasaisia. Suku-



**Kuva 1. Aineiston ikäjakauma sukupuolittain ja prosenttiosuus väestön vastaavasta ikäryhmästä vuonna 2004**

**Taulukko 2. Kooste aineiston lääkekustannuksista vuonna 2004**  
(n = 92 100)

	keskiarvo	mediaani	summa (milj.)
Astmalääkkeet			
– kustannukset, euroa/hlö/v	533	372	49,1
– korvaukset, euroa/hlö/v	383	263	35,3
– lukumäärä/hlö/v	2,3	2	0,21
– kustannukset, euroa/lääke/hlö/v	234	109	49,1
– korvaukset, euroa/lääke/hlö/v	168	75	35,3
Astmaa sairastavien henkilöiden kaikki lääkkeet			
– kustannukset, euroa/hlö/v	1 170	841	107,7
– korvaukset, euroa/hlö/v	734	511	67,6

puolten tai kieliryhmien väliltä ei myöskään löytynyt eroja hoitokäytännöissä.

Enemmistö lääkityksistä vastasi hyvin hoitosuosituksia (3, 10). Viidenneksi yleisin lääkitys oli kuitenkin pelkkä lyhyt- tai pitkävaikutteinen beeta-2-agonisti ilman mitään tulehdusta hillitsevää lääkitystä koko vuoden aikana. Näin hoidettiin noin 4 000 potilasta (4 %) (taulukko 3). Hoito ei vastaa nykyistä suositusta paitsi mahdollisesti ajoittaiseen tai lievään astmaan, jossa henkilöllä on satunnaisesti käytössään kuuriluonteinen steroidi, tai satunnaisesti oireilevaan keuhkohtaumatautiin. Tällöin lääkehoidon erityiskorvausoikeudelle ei ole perusteita, koska hoitosuosituksen mukaan potilaan, jolla on krooninen keskivaikkea tai vaikea astma, tulisi käyttää jatkuvasti hengitettävää steroidia. Samoin jatkuvasti oireilevaan keuhkohtaumatautiin tulisi käyttää jatkuvaa antikolinergilääkitystä tai vastaavaa (23). Näillä 4 000 henkilöllä oli kuitenkin ollut astman erityiskor-

vausoikeus noin 5–6 vuotta kauemmin kuin neljää yleisintä lääkitystä käyttäneillä henkilöillä keskimäärin.

Tulehdusta hillitsevistä lääkityksistä yleisimmät olivat pelkkä inhaloitava steroidi (38 % aineiston henkilöistä), pelkkä yhdistelmävalmiste (21 %), inhaloitava steroidi yhdessä yhdistelmävalmisteen kanssa (6 %) ja oraallinen steroidi yhdessä yhdistelmävalmisteen kanssa (5 %) (taulukko 4). Lähes 5 000 henkilöllä (5 % aineistosta) ei ollut käytössään steroidia, leukotrieeninsalpaajaa eikä teofylliiniä. Inhaloitavaa steroidia käytti vuoden aikana kaikkiaan noin 54 000 henkilöä, joista 26 % käytti beklometasonia, 36 % budesonidia ja 34 % flutikasonia. Runsas 3 % käytti useaa näistä, mikä saattaa selittyä tutkimusvuoden aikana vaihdetulla lääkityksellä.

Avaavista lääkityksistä yleisimmät olivat pelkkä lyhytvaikutteinen beeta-2-agonisti (30 % aineistosta), lyhytvaikutteinen beeta-2-agonisti yhdessä salmeterolilyhdistelmävalmisteen kanssa (14 %) ja pelkkä salmeteroliyhdis-

telmävalmiste (9 %) (taulukko 5). Noin 15 000 henkilöllä (16 % aineistosta) ei ollut käytössään mitään beeta-2-agonistia tai yhdistelmävalmistetta.

## Lääkekustannukset

Henkilöiden vuotuiset astmalääkekustannukset olivat keskimäärin 533 euroa (miehet 529 euroa ja mediaani 368 euroa, naiset 536 euroa ja mediaani 374 euroa, ei tilastollisesti merkitsevää eroa; taulukko 2). Kallein lääkehoito oli niillä potilailla, jotka käyttivät yhdistelmävalmisteita ja/tai pitkävaikutteisia beeta-2-agonisteja (taulukko 3).

Astmalääkekustannukset olivat merkittävästi pienemmät (keskiarvo 386 euroa) hengitettävän steroidin käyttäjillä kuin pelkkää oraalista (890 euroa) tai sekä hengitettävää että oraalista (823 euroa) steroidia käyttävillä henkilöillä. Tämä johtunee siitä, että lievemmissä tautimuodoissa pelkkä inhaloitava steroidi on yleisimmin käytetty, ja lääkkeitä tarvitaan vähemmän ja harvemmin. Inhaloitavan steroidin käyttäjistä beklometasonin käyttäjien keskimääräiset vuosittaiset lääkekustannukset olivat noin 350 euroa henkilö kohti, budesonidin käyttäjien 454 euroa ja flutikasonin käyttäjien 522 euroa. Leukotrieeninsalpaajan ja/tai teofylliinin käyttö kortikosteroidin rinnalla lisäsi lääkekustannuksia (taulukko 4).

ATC-ryhmittäin tarkasteltuna lääkevalikoimissa ei ollut merkittäviä eroja pääasiallisen toiminnan suhteen. Eläkeläisten astmalääkkeet (636 eu-

**Taulukko 3. Kymmenen yleisintä astmalääkitystä**

Lääkitys	n	keskim. kust. euroa/hlö/v
Lyhytvaikutteiset beeta-2-agonistit (R03AC02-04) + inhaloitavat steroidit (R03BA)	18 489	242
Inhaloitavat steroidit (R03BA)	10 461	184
Yhdistelmävalmisteet (R03AK)	9 609	528
Lyhytvaikutteiset beeta-2-agonistit (R03AC02-04) + yhdistelmävalmisteet (R03AK)	8 088	629
Lyhytvaikutteiset beeta-2-agonistit (R03AC02-04)	3 511	35
Pitkävaikutteiset beeta-2-agonistit (R03AC12-13) + inhaloitavat steroidit (R03BA)	2 963	573
Lyhytvaikutteiset beeta-2-agonistit (R03AC02-04) + yhdistelmävalmisteet (R03AK) + inhaloitavat steroidit (R03BA)	2 619	558
Systeemiset steroidit (H02AB) + lyhytvaikutteiset beeta-2-agonistit (R03AC02-04) + yhdistelmävalmisteet (R03AK)	2 090	819
Systeemiset steroidit (H02AB) + lyhytvaikutteiset beeta-2-agonistit (R03AC02-04) + inhaloitavat steroidit (R03BA)	1 966	322
Yhdistelmävalmisteet (R03AK) + inhaloitavat steroidit (R03BA)	1 705	519

**Taulukko 4. Tulehdusta hillitsevän lääkityksen käytön vaikutus lääkekustannuksiin**

Tulehdusta hillitsevä lääkitys	n	%	keskim. kust. euroa/hlö/v
Ei tulehdusta hillitsevää lääkitystä	4 758	5	82
Hengitettävä ja/tai oraalinen kortikosteroidi	71 767	78	462
Hengitettävä ja/tai oraalinen kortikosteroidi + leukotrieeninsalpaaja	7 237	8	1 107
Hengitettävä ja/tai oraalinen kortikosteroidi + teofylliini	5 996	7	953
Hengitettävä ja/tai oraalinen kortikosteroidi + teofylliini + leukotrieeninsalpaaja	909	1	1 562
Leukotrieeninsalpaaja	643	1	444
Teofylliini	739	1	153
Teofylliini + leukotrieeninsalpaaja	51	0	692

roa/vuosi) olivat keskimäärin kalliimpia ja lasten (262 e/v), opiskelijoiden (384 e/v) ja armeijassa/siviilipalvelussa olevien (297 e/v) keskimäärin halvempia kuin työssäkäyvien (483 e/v) ja työttömien (510 e/v) astmalääkkeet. Koulutus- ja tulotasojen välisiä lääkitys- tai kustannuseroja ei löytynyt. Asuinkunnan koon suhteen ei myöskään löytynyt merkittäviä eroja lääkityksissä.

Pelkästään kortikosteroidia tulehdusta hillitsevänä lääkkeenä käyttävät henkilöt olivat keskimäärin alle 50-vuotiaita, kun taas teofylliiniä (yksin tai yhdessä muiden tulehduslääkkeiden kanssa) käyttävät olivat keskimäärin yli 60-vuotiaita. Oraalisen kortikosteroidin ja/tai leukotrieeninsalpaajan käyttäjien keskimääräinen ikä oli näiden välillä.

### Pitkävaikutteisten beeta-2-agonistien ja yhdistelmävalmisteiden käyttö

Lähes 48 000 henkilöllä (52 % aineistosta) oli käytössään salmeterolia ja/tai formoterolia ja/tai niitä sisältävää yhdistelmävalmistetta. Tämä on selvästi enemmän kuin Ikäheimon ym. aineistossa vuodelta 2000 (22), jolloin pitkävaikutteisia beeta-2-agonisteja tai niitä sisältäviä yhdistelmävalmisteita käytti noin 30 % tutkituista astmapotilaista.

Salmeterolia ja/tai sitä sisältävää yhdistelmävalmistetta käytti lähes kaksi kertaa useampi aineiston henkilö kuin formoterolia ja/tai sitä sisältävää yhdistelmävalmistetta. Molempia pitkävaikutteisia beeta-2-agonisteja oli käytössä runsaalla prosentilla aineiston henkilöistä (taulukko 5). Noin

puolet pelkkää yhdistelmävalmistetta käyttävistä henkilöistä käytti salmeteroli-, ja kolmannes formoteroliyhdistelmävalmistetta. Lopuilla oli käytössään lyhytvaikutteista beeta-2-agonistia sisältävä antikolinergiyhdistelmävalmiste tai useita eri valmisteita vuoden aikana.

Vuotuiset astmalääkekustannukset olivat huomattavasti suuremmat niillä, jotka käyttivät salmeterolia ja/tai sitä sisältävää yhdistelmävalmistetta (836 euroa) tai formoterolia ja/tai sitä sisältävää yhdistelmävalmistetta (686 euroa) tai molempia (1 111 euroa) kuin niillä henkilöillä, jotka käyttivät lyhytvaikutteista beeta-2-agonistia tai sitä sisältävää antikolinergiyhdistelmävalmistetta (277 euroa) tai niillä, jotka eivät käyttäneet mitään avaavaa lääkettä (210 euroa) (taulukko 4). Erot olivat merkitseviä ( $p < 0,01$ )

**Taulukko 5. Beeta-2-agonistin vaikutus lääkekustannuksiin**

Avaava lääkitys	n	%	keskim. kust. euroa/hlö/v
Ei beeta-2-agonistia käytössä	15 112	16	210
Vain lyhytvaikutteinen beeta-2-agonisti ja/tai lyhytvaikutteinen antikolinergiyhdistelmävalmiste	29 139	32	277
Salmeteroli ja/tai salmeterolin yhdistelmävalmiste (62 % myös lyhytvaik. beeta-2-agonisti)	30 016	33	836
- salmeteroli	5 321	6	817
- yhdistelmävalmiste	23 873	26	830
- molemmat	984	1	1 110
Formoteroli ja/tai formoterolin yhdistelmävalmiste (49 % myös lyhytvaik. beeta-2-agonisti)	16 533	18	686
- formoteroli	4 185	5	733
- yhdistelmävalmiste	11 565	13	647
- molemmat	783	1	1 005
Sekä salmeteroli- että formoterolivalmiste (69 % myös lyhytvaik. beeta-2-agonisti)	1 300	1	1 111



kaikkien näiden ryhmien välillä. Niillä salmeterolia ja/tai sitä sisältävää yhdistelmävalmistetta käyttävillä, joilla oli käytössä myös lyhytvaikutteisia beeta-2-agonisteja tai niitä sisältäviä antikolinergiyhdistelmävalmisteita, kustannukset olivat keskimäärin 932 euroa, kun taas ilman lyhytvaikutteisia beeta-2-agonisteja kustannukset olivat 680 euroa. Vastaavat kustannukset formoterolia ja/tai sitä sisältävää yhdistelmävalmistetta käyttävien osalta olivat 800 euroa ja 576 euroa.

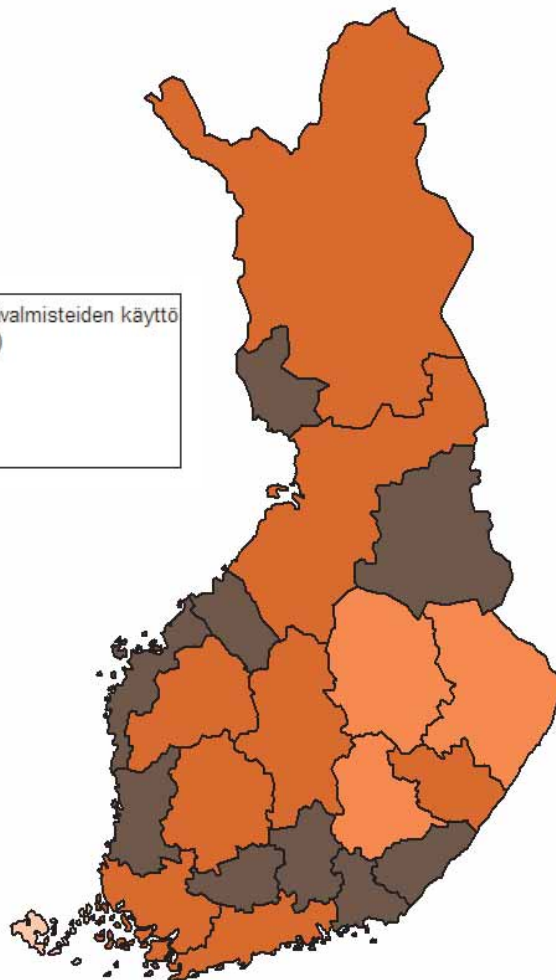
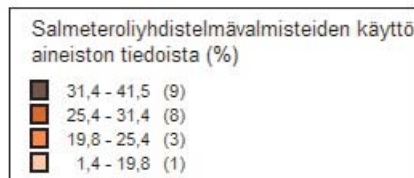
Kuvissa 2 ja 3 on esitetty yhdistelmävalmisteiden (R03AK06 ja -07) käyttö sairaanhoitopiireittäin vuonna 2004. Koko maassa salmeterolihdistelmävalmisteita käytti 28 % aineiston henkilöistä ja formoterolihdistelmävalmisteita 15 %. Alueittain tarkasteltuna salmeterolihdistelmävalmisteiden käyttö oli selkeästi yleisempää kaikissa muissa sairaanhoitopiireissä paitsi Ahvenanmaalla, jossa formoterolihdistelmävalmisteita käytti 30 % potilaista ja salmeterolihdistelmävalmisteita vain 1 %.

Salmeterolia (R03AC12) käytti koko maassa suunnilleen yhtä moni aineiston henkilö kuin formoterolia (R03AC13, n. 3 %). Alueelliset erot olivat kuitenkin tässäkin suuria. Helsingin ja Uudenmaan, Varsinais-Suomen ja Kanta-Hämeen sairaanhoitopiireissä formoterolia ja salmeterolia käytti alle 1 %, kun taas Länsi-Pohjan ja Lapin sairaanhoitopiireissä yli 10 % ja Ahvenanmaalla jopa yli neljännes aineiston henkilöistä. Alueellisesti salmeterolin ja formoterolin käyttö oli melko samankaltaista, mutta Länsi-Pohjassa salmeterolia käytettiin suhteessa enemmän ja Ahvenanmaalla suhteessa vähemmän kuin formoterolia.

Pelkästään lyhytvaikutteisia beeta-2-agonisteja (R03AC02–04) käyttäviä oli suhteellisesti eniten Ahvenanmaan, Etelä-Pohjanmaan ja Lapin sairaanhoitopiireissä (yli 35 % henkilöistä) ja vähiten Päijät-Hämeen ja Vaasan sairaanhoitopiireissä (alle 25 %).

## Pohdintaa

Astman hoito vastasi pääosiltaan hoitosuosituksia. Vaikka astman hoito enimmäkseen vaikuttaa järkevältä, on havaittavissa sekä ali- että yllilääkitystä. Voidaan pohtia, onko ainoastaan lyhytvaikutteisen beeta-2-agonistin käyttö ilman tulehduslääkettä asian-



Kuva 2. Salmeterolihdistelmävalmisteiden (R03AK06) käyttö alueittain 2004

mukainen hoito niillä henkilöillä, joilla on pitkäaikainen astma ja erityiskorvausoikeus lääkkeisiin. Hengittävän steroidin ja steroidia sisältävän yhdistelmävalmisteen samanaikainen käyttö lienee hoitosuosituksen perusteella ja farmakologisesti perustettua. Pitkävaikutteista beeta-2-agonistia tai sen yhdistelmävalmistetta käytettiin huomattavasti yleisemmin vuonna 2004 kuin vuonna 2000, ja yhdistelmävalmisteita oli käytössä joskus jopa erillisen inhaloitavan steroidin tai pitkävaikutteisen beeta-2-agonistin ohella. Sekä hoidon rationaalisuuden että yhteiskunnan kustannusten kannalta on toivottavaa, että tulevat hoitosuositukset täsmentävät pitkävaikutteisen beeta-2-agonistin ja sen yhdistelmävalmisteen käyttöä (9, 18).

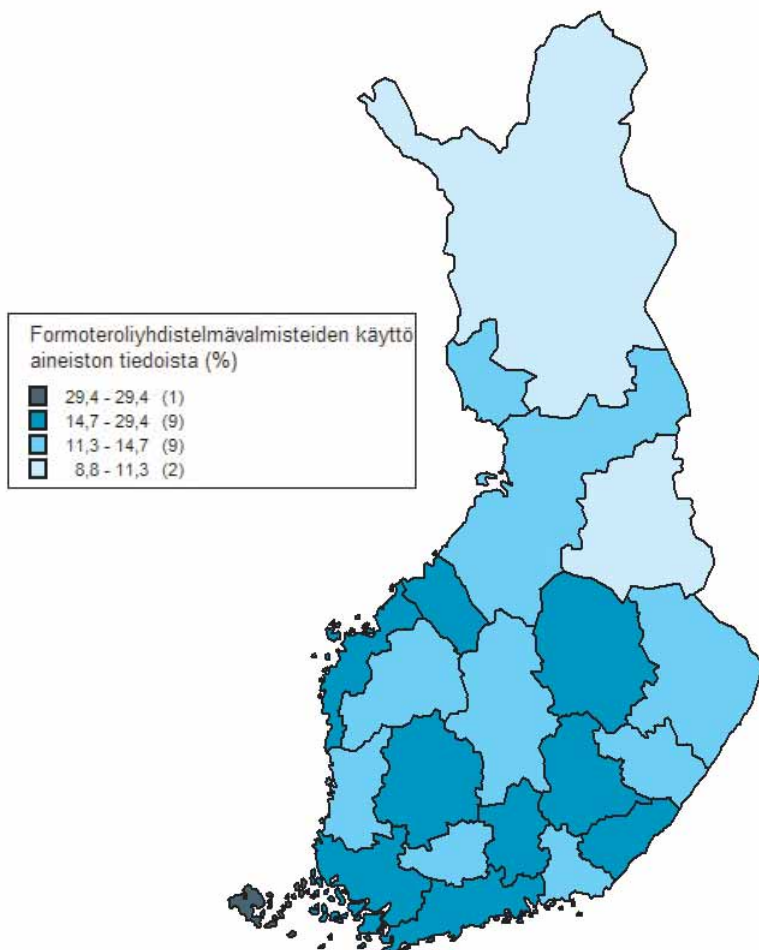
Aineiston henkilöillä oli käytössään keskimäärin 2,3 lääkettä, jotka maksoivat 533 euroa vuodessa. Kaikkien 92 100 henkilön yhteenlasketut vuotuiset astmalääkekustannukset olivat noin 49 miljoonaa euroa, mistä

maksettiin lääkekorvauksia runsaat 35 miljoonaa euroa. Todellinen korvausprosentti oli siis noin 72. Suurimmat lääkekustannukset olivat niillä henkilöillä, jotka käyttivät pitkävaikutteista beeta-2-agonistia ja/tai sen yhdistelmävalmistetta.

Astman lääkehoidossa ei ollut merkitseviä eroja iän, sukupuolen, koulutus- tai tulotason, työllisyyden eikä asuinkunnan koon suhteen. Pitkävaikutteisten beeta-2-agonistien ja niitä sisältävien yhdistelmävalmisteiden käytössä sen sijaan oli suuria alueellisia eroja.

## Kiitokset

*Kiitokset Kelalle ja Tilastokeskukselle tutkimusaineistoista ja Tilastokeskukselle aineistojen yhdistämisestä. Erityisesti kiitokset dosentti Veijo Saanolle arvokkaista kommentteista käsikirjoitukseen.*



Kuva 3. Formoteroliyhdistelmävalmisteiden (R03AK07) käyttö alueittain 2004

## Kirjallisuus

(1) Hengityslitto Heli ry. Astma. Hengityslitto Heli ry:n opas. 12 s. <http://www.hengityslitto.fi/terveysinfo/oppaat/Astma%202005%20-esite%20kevyt.pdf>

(2) Allergia- ja astmaliitto. Astma. 16 s. [http://www.allergia.com/chapter\\_images/1300\\_ASTMA\\_OPAS.pdf](http://www.allergia.com/chapter_images/1300_ASTMA_OPAS.pdf)

(3) Haahtela, T. (vast.). Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry., Suomen Lastenlääkäriyhdistys, 2000. Astman diagnostiikka ja hoito. Käypä Hoito -suositus. Duodecim 2000;116:2568-2584.

(4) STM. Krooninen keuhkoputkitulehdus ja keuhkoastma. Valtakunnallinen ehkäisy- ja hoito-ohjelma 1998–2007. STM:n Julkaisuja 1998:4.

(5) Lääkelaitos & Kela, 2005. Suomen lääketilasto 2004. Helsinki.

(6) GINA (Global Initiative for Asthma). Pocket guide for asthma management and prevention. A pocket guide for physicians and nurses. Updated 2005. <http://www.ginasthma.com/>

(7) Haahtela, T. (vast.). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Astma. Käypä Hoito -suositus. Päivitetty 2006.

(8) Story R.E., Tripathi A. Asthma: principles of treatment. Allergy Asthma Proc. 2004 Jul-Aug;25(4 Suppl 1):S26-8.

(9) Klaukka, T., Helin-Salmivaara, A., Huupponen, R., Idänpään-Heikkilä, J.E. (toim.), 2005. Astmalääkityksen aloitus – hypätäänkö monoterapian yli? Suom Lääkäril 2005;6:1042.

(10) Haahtela, T., Stenius-Aarniala, B. Astmalääkkeet. Hoidon periaatteet. Kapseli 31. Lääkelaitos ja Kela. 2002.

(11) Kankaanranta, H., Moilanen, E. Astman hoidossa käytettävien lääkkeiden farmakologia. Suom Lääkäril 2005;6:1045-1048.

(12) Gupta, R., Jindal, D.P., Kumar, G. Corticosteroids: the mainstay in asthma therapy. Bioorg Med Chem 2004;12:6331-6342.

(13) Chu, E.K., Drazen, J.M. Asthma. One hundred years of treatment. Centennial Review. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1202-1208.

(14) Abramowicz, M. (toim.). Drugs for Asthma. Treatment Guidelines from The Medical Letter. A Nonprofit Publication, The Medical Letter 2005;3(33):33-38.

(15) Vasankari, T., Liippo, K., 2005. Lievän astman lääkehoito. Suom Lääkäril 2005;60:1043-1045.

(16) Johnson, M. Interactions between Corticosteroids and beta2-agonists in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc 2004;1:200-206.

(17) Kankaanranta, H., Lahdensuo, A., Moilanen, E., Barnes, P.J. Add-on therapy options in asthma not adequately controlled by inhaled corticosteroids: a comprehensive review. Respir Res 2004;5.

(18) FDA Public Health Advisory. Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder), Advair Diskus (fluticasone propionate & salmeterol inhalation powder), Foradil Aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder). FDA Alert for Healthcare Professionals. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm>

(19) Jönsson, B., Berggren, F., Svensson, K., Byrne, P.O.M. An economic evaluation of combination treatment with budesonide and formoterol in patients with mild-to-moderate persistent asthma. Respir Med 2004;98:1146-1154.

(20) Lindgren, B., Sears, M.R., Campbell, M., Villasante, C., Huang, S., Lindh, A., Petermann, W., Svensson, K., Berggren, F., Pauwels, R.A., on the behalf of the relief study investigators, 2005. Cost-effectiveness of formoterol and salbutamol as asthma reliever medication in Sweden and in Spain. Int J Clin Pract 2005;29:62-68.

(21) Ikäheimo, P., Tuuponen, T., Hartikainen, S., Kiuttu, J., Klaukka, T. Achievements and shortcomings of Finnish Asthma Care. Scand J Public Health 2004;32:310-316.

(22) Ikäheimo, P., Hartikainen, S., Tuuponen, T., Kiuttu, J., Klaukka, T. Aikuisastmaatikon lääkemäärä on suuri. Suom Lääkäril 2005;60:3382-3384.

(23) Kinnula, V., Tukiainen, P., Keistinen, T., Vilkkä, V. Keuhkoastma. Käypä Hoito -suositus. Päivitetty 2004.

(24) Helmiö, T. Lasten diabeteslääkkeiden käyttö vuonna 2004. TABU 2006 (14);1:16–19.

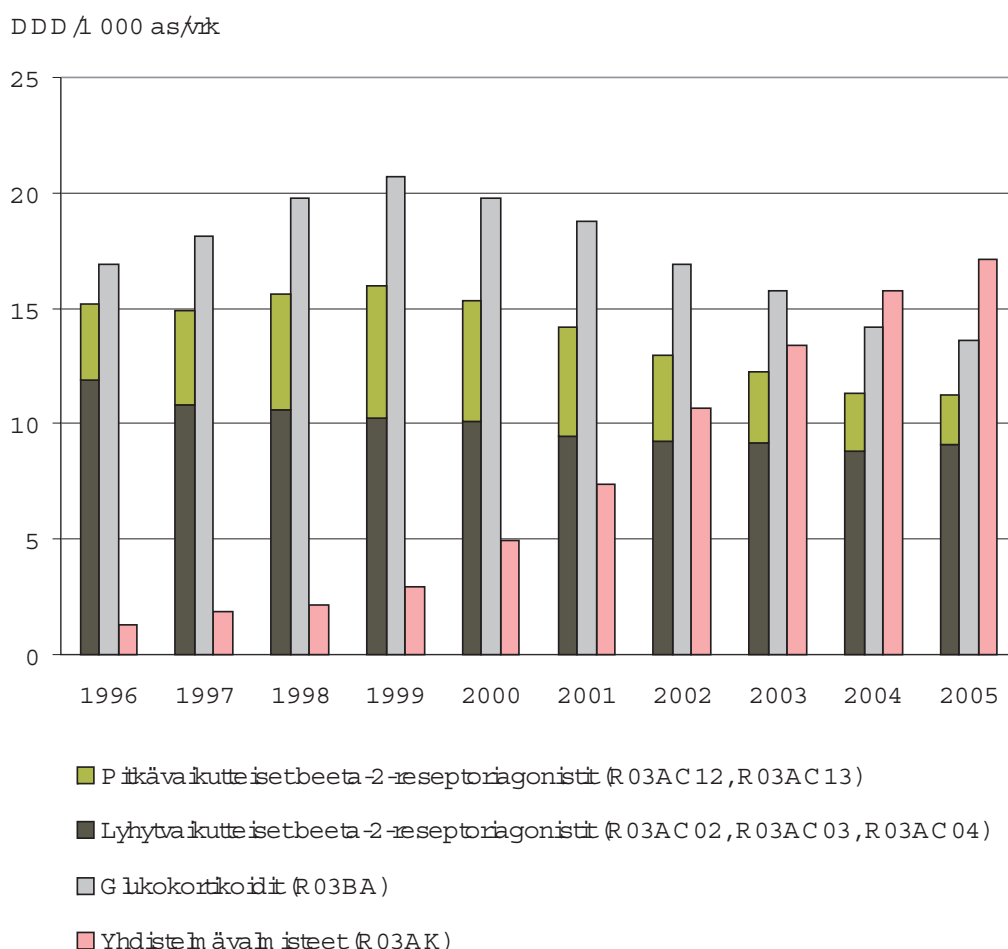
## Olisiko syytä pohtia pitkävaikutteisten beeta-2-agonistien jatkuvaa käyttöä?

Käypä hoito -ohjeiden mukaan alkan ja lievän astman lääkehoito tulee kohdistaa ensisijaisesti keuhkoputkien limakalvon astmaattiseen tulehdukseen. Ajoittaisiin oireisiin suositetaan inhaloitavan steroidin tai leukotrieenisalpaajan käyttöä esimerkiksi kuukauden kuureina; lieviin jatkuiin oireisiin voidaan tarvita jatkuvaa hoitoa, mutta annos voi vaihdella. Lyhytvaikutteista beeta-2-agonistia käytetään tarvittaessa. Vasta keskivaikeiden jatkuvien oireiden hoitoon suositellaan inhaloitavan steroidin ja pitkävaikut-

teisen beeta-2-agonistin säännöllistä käyttöä. Anti-inflammatorisen hoidon tehostamiseksi hoitoon voidaan lisätä leukotrieenisalpaaja tai iltaisin otettava teofylliini. Nopeavaikutteista beeta-2-agonistia käytetään vain tarvittaessa. Erittäin vaikeiden jatkuvien oireiden hoidossa käytetään prednisolonia tabletteina.

Beeta-2-agonistien säännölliseen käyttöön liittyy toleranssi-ilmiö. Juuri julkaistun meta-analyysin mukaan pitkävaikutteisten beeta-2-agonistien säännöllinen käyttö lisäsi vaikeiden

astma-kohtausten ja kuolleisuuden vaaraa. Tulos perustuu 19 tutkimuksen ja 33 826 potilaan aineistoon (1). Yhdysvalloissa lisättiin jo syksyllä 2005 SMART-tutkimuksen (2) tulosten jälkeen pitkävaikutteisten beeta-2-agonistien pakkausselosteisiin varoitus mahdollisesta riskien lisääntymisestä. Euroopan lääkevirastossa EMEAssa keskustellaan parhaillaan valmisteyhteenvetotekstien muutosten sanamuodoista.



Kuva 1. Inhaloitavien astmalääkkeiden kulutus vuosina 1996–2005

## Inhaloitavat valmisteet

Pitkävaikuttavia beeta-2-agonisteja sisältävien inhaloitavien yhdistelmävalmisteiden kulutus kasvoi 11 % vuonna 2005 edelliseen vuoteen verrattuna. Yksittäisiä aineita sisältävien inhalaatioiden kulutus pieneni hieman: glukokortikoidien 4 % ja beeta-2-agonistien 1 % (kuva 1).

Hengitettävän steroidin ja pitkävaikutteisen beeta-2-agonistin yhdistelmävalmisteiden käytön yleistymisen viittaa siihen, että yhdistelmävalmistetta saatetaan käyttää lievempien kuin keskivaikeiden jatkuvien astmaoireiden hoidossa. Kelan tilastojen mukaan vuonna 2005 yhdellä kolmanneksella yhdistelmävalmisteiden käyttäjistä ei ollut oikeutta erityiskorvattavuuteen. Kaikkiaan astmalääkkeiden käyttäjistä vajaat 60 % kuului erityiskorvauksen saajiin: korvausta saaneista 366 500 henkilöstä oli erityiskorvaukseen oikeutettuja 215 854.

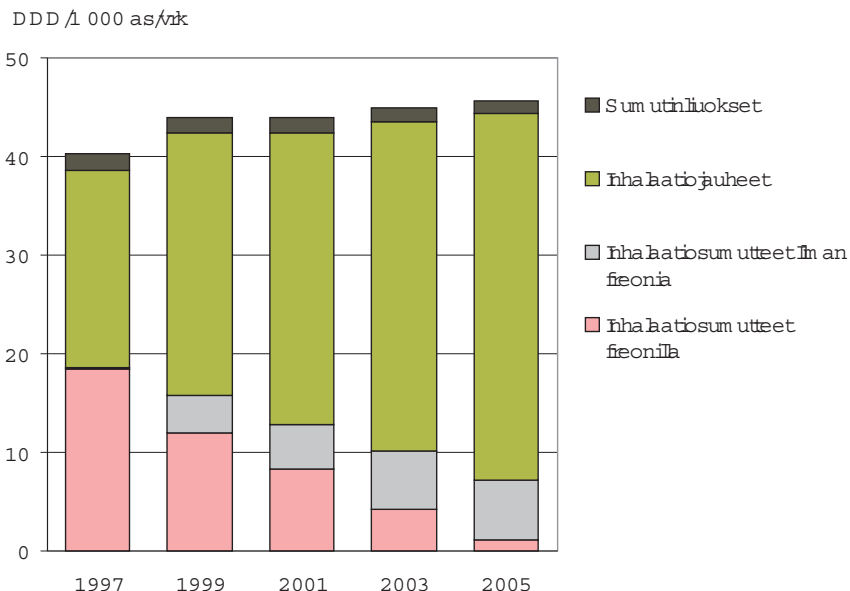
Freonia sisältävien astmasumutteiden käytöstä on päästy lähes kokonaan eroon. Vuonna 1997 freonillisten sumutteiden kulutus oli lähes 20 DDD/1 000 as/vrk, viime vuonna vain noin 1 DDD/1 000 as/vrk. Yli 80 % hengitettävistä astmalääkkeistä käytetään inhalaatiojauheina (kuva 2).

## Systemisesti käytettävät astmalääkkeet

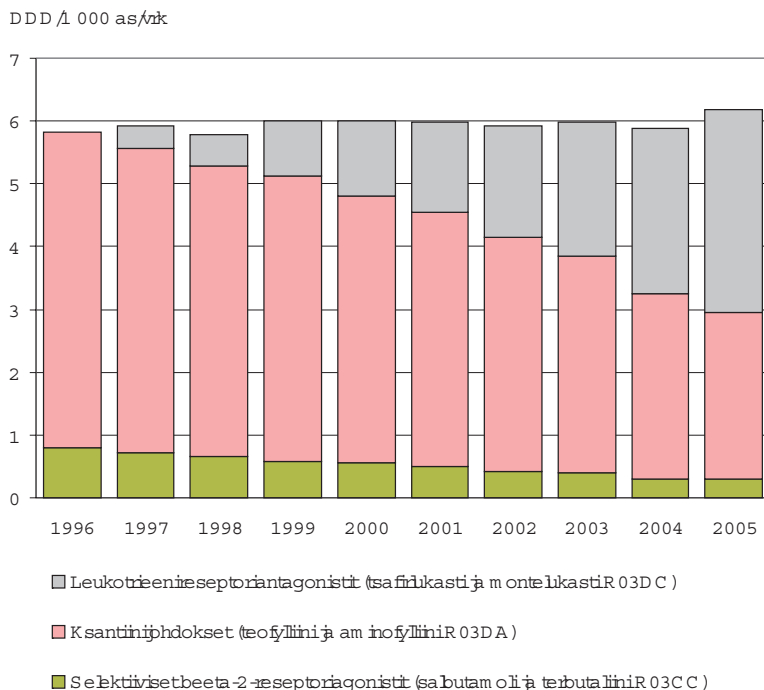
Tabletteina käytettyjen astmalääkkeiden kokonaiskulutus on pysynyt kokonaismäärältään samana, mutta leukotrieeniantagonistien lisääntyvä käyttö on syrjäyttänyt osan metyyliksantiinien kulutuksesta (kuva 3). Leukotrieenireseptoriantagonistit (3,2 DDD/1 000 as/vrk, kasvua 23 %) ohittivat viime vuonna kulutuksen kokonaismäärässä metyyliksantiiniryhmän (2,6 DDD/1 000 as/vrk). Ryhmien eniten käytetyt aineet ovat montelukasti (2,9 DDD/1 000 as/vrk) ja teofylliini (2,5 DDD/1 000 as/vrk).

1. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: Effect of long-acting beta-2-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Annals of Internal Medicine* 2006;144 (June 6, Epub ahead of print)

2. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma of usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.



Kuva 2. Sumutinhaukset, inhalaatiojauheet ja inhalaatiosumutteiden kulutus vuosina 1997–2005



Kuva 3. Systemisten astmalääkkeiden kulutus vuosina 1996–2005

Lue lisää  
[www.nam.fi/ajankohtaista/uutiset/astmalaaakkeet.html](http://www.nam.fi/ajankohtaista/uutiset/astmalaaakkeet.html)



# Luontaistuotteet oikeaan ja turvalliseen käyttöön

*Elinkeinonharjoittajan tuodessa Suomen markkinoille uuden valmisteeseen, on hänen vastuullaan selvittää, minkä lainsäädännön piiriin kyseinen valmiste kuuluu ja mitkä ovat lain asettamat vaatimukset valmisteelle ja sen markkinoinnille.*

Aina ei ole itsestään selvää, mihin ryhmään valmiste kuuluu, vaan monet valmisteet voivat olla lääkkeiden, kosmetiikan ja elintarvikkeiden raja- maastossa. Tällöin elinkeinonharjoittajan tulee selvittää asia esimerkiksi hakemalla Lääkelaitoksen luokittelua valmisteelle. Lääkelaitos tekee arvion ja päätöksen siitä, onko valmistetta pidettävä lääkkeenä.

Lääkkeiltä vaaditaan lääkelain mukainen myyntilupa tai rekisteröinti ennen niiden kauppaa tuomista. Lääkkeen myyntiluvan edellytyksenä on mm. se, että valmiste on tehokas lääkkeenä ja turvallinen hyväksytyssä käyttötarkoituksessa. Lääkelainsäädännön piiriin kuuluvat myös myyntiluvalliset kasvirohdosvalmisteet ja rekisteröivät perinteiset kasvirohdosvalmisteet sekä homeopaattiset valmisteet. Myyntiluvallisia kasvirohdosvalmisteita voi myydä vain apteekista. Rekisteröityjen perinteisten kasvirohdosvalmisteiden ja homeopaattisten valmisteiden myyntipaikka voi olla myös muu kuin apteekki, esimerkiksi elintarvikeliike (1).

Vanhan lainsäädännön mukaisten rohdosvalmisteiden, joita tulee olemaan markkinoilla vielä joitain vuosia, myyntipaikka voi olla myös muu kuin apteekki.

## Luontaistuotteet ja niiden markkinointi

Luontaistuotteiden määrä Suomen markkinoilla kasvaa jatkuvasti. Luontaistuotetta ei mikään lainsäädäntö määrittele, mutta tällä termillä kuluttaja ymmärtää yleensä joko lääkelain alaisia kasvirohdosvalmisteita tai elintarvikelainsäädännön piiriin kuuluvia ravintolisäitä. Luontaistutokaupoissa ja terveystuokupoissa myytävistä tuotteista vain murto-osa on rekisteröityjä tai myyntiluvallisia lääkkeitä.

Lääkelain mukaan lääkkeenä saa markkinoida ainoastaan lääkelain tarkoittamia lääkkeitä (1). Myös elintarvikelainsäädäntö kieltää sairauksien ennalta ehkäisemiseen, hoitamiseen tai parantamiseen liittyvien ominaisuuksien esittämisen elintarvikkeesta (2, 3). Ravintolisien markkinointi on kuitenkin hyvin kirjavaa ja lääkkeellisiä väitteitä käytetään paljon, mikä käy ilmi mm. Elintarvikeviraston helmikuussa julkaisemista vuoden 2004 terveystuoteprojektin tuloksista (4).

Lääkelaitos ei valvo elintarvikkeiden kauppaa tuontia eikä markkinointia. Lääkelain alaisten kasvirohdosvalmisteiden sekä homeopaattisten ja antroposofisten valmisteiden markkinoinnin valvonta kuuluu sen sijaan muiden lääkevalmisteiden tavoin Lääkelaitoksen toimialaan.

## Mikä on lääke ja miksi?

Lääkelain mukaan lääkkeellä on lääkkeellinen vaikutus tai lääkkeellinen käyttötarkoitus. Lääkelain 3§:n 3 momentti on tullut (4.11.2005) selkeyttämään tilannetta ns. rajatuotteiden osalta. Kun valmiste täyttää lääkelain lääkkeen määritelmän ehdot, mutta voi soveltua muunkin lainsäädännön piiriin, sovelletaan kuitenkin ensisijaisesti lääkelakia (5). Lääkkeeksi luokittelu on valmistekohtainen ja perustuu lääkelain lääkkeen määritelmän mukaisesti valmisteen koostumuksen lisäksi sen käyttötarkoitukseen.

## Lääkkeen koostumus ja lääkkeellinen vaikutus

Lääkkeellisesti vaikuttavalla aineella on lääkelain mukaan farmakologinen, immunologinen tai metabolinen vaikutusmekanismi, mihin perustuen sitä voidaan käyttää muuttamaan, korjaamaan tai palauttamaan elintoimintoja. Lääkelaitoksen luokittelua haetaan tyypillisesti valmisteelle, joka sisältää jossain päin maailmaa kansanlääkinnässä käytettyjä rohdoskasveja, joiden vaikutuksista on vaihtelevasti saatavilla luotettavaa tietoa. Usein luokittelua pyydetään myös valmisteelle, joka sisältää tunnettua rohdosta, kuten ginsengia, tai lääkeluettelon ainetta, glukosamiinia.

## Läkelain 3 pykälä

*Lääkkeellä tarkoitetaan valmistetta tai ainetta, jonka tarkoituksena on sisäisesti tai ulkoisesti käytettynä parantaa, lievittää tai ehkäistä sairautta tai sen oireita ihmisessä tai eläimessä.*

*Lääkkeeksi katsotaan myös sisäisesti tai ulkoisesti käytettävä aine tai aineiden yhdistelmä, jota voidaan käyttää ihmisen tai eläimen elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen avulla taikka terveydentilan tai sairauden syyn selvittämiseksi.*

*Epäselvissä tapauksissa, joissa tuote voi kaikki sen ominaisuudet huomioon ottaen vastata lääkkeen ja muualla lainsäädännössä tai Euroopan unionin säädöksissä olevan muun valmisteen määritelmää, sovelletaan valmistukseen ensi sijassa, mitä lääkkeestä on säädetty.*

Luokiteltavasta valmisteesta on harvoin olemassa tutkimustuloksia, joiden perusteella tiedettäisiin kyseisen valmisteen farmakologiset vaikutukset. Valmisteen farmakologisten ominaisuuksien ja vaikutuksen arviointi perustuukin pitkälti tietoon, joka on saatavilla valmisteen sisältämistä aineista. Luokittelussa käytetään ensisijaisesti luokittelun hakijan toimittamaa tietoa sekä lisäksi tieteellistä kirjallisuutta.

### Lääkeluettelo

Lääkelaitos ylläpitää ohjeellista lääkeluettelo (http://www.nam.fi/uploads/Laakeluettelo/Laakeluettelo\_patos\_03-12-02.pdf). Luettelo ei ole kattava, vaan se päivitetään joka kolmas vuosi sitä mukaa, kun uusia lääkeaineita tulee käyttöön ja luokittelupäätöksiä aineiden lääkkeellisydestä tehdään. Aineen puuttuminen lääkeluettelosta ei tarkoita, etteikö sitä sisältävää valmistetta voitaisi silti luokitella lääkkeeksi.

Lääkeluettelossa mainituilla aineilla ja rohdoskasveilla on dokumentoituja lääkkeellisiä vaikutuksia ja niitä käytetään tai on käytetty lääkkeinä. Valmiste, joka sisältää näitä lääkkeellisesti vaikuttavia aineita, tullaan todennäköisesti luokittelemaan lääkkeeksi. Lääkeluettelossa on myös sellaisia aineita, joita voidaan lisätä elintarvikkeisiin esimerkiksi aromi- tai säilytysaineina. Jos elintarvikkeena myytävä valmiste sisältää lääkeluettelon aineita, tulee valmisteen käytön perustua muuhun kuin sen lääkkeelliseen vaikutukseen (6).

### Lääkkeellinen käyttötarkoitus

Lääkkeellinen käyttötarkoitus on lääkelain mukaan sairauksien tai niiden oireiden ehkäisemistä, lievittämistä tai parantamista. Lääkkeellinen käyttötar-

koitus on myös valmisteella, jolla pyritään muuttamaan elintoimintoja lääkkeelliseen vaikutukseen perustuen. Valmisteen nimi, pakkaustekstit ja ulkonäkö sekä ilmoitettu käyttötarkoitus ja markkinointimateriaali ovat seikkoja, joiden perusteella Lääkelaitoksessa arvioidaan, onko valmisteen käyttötarkoitus lääkkeellinen.

Internetaikakaudella on todennäköistä, että suomalainen kuluttaja hakee tuotteita ja tuotetietoa myös Suomen rajojen ulkopuolelta. Tästä syystä luokittelussa otetaan huomioon myös valmisteen markkinointi muissa maissa. Lääkkeellistä käyttötarkoitusta arvioitaessa on oleellista, minkälaisen kuvan kuluttaja todennäköisesti muodostaa valmisteesta.

### Lääke

Lääkkeeksi luokiteltua valmistetta ei saa pitää kaupan elintarvikkeena. Ennen lääkevalmisteen kauppaan tuontia, sille on haettava myyntilupa tai rekisteröinti. Kasviperäisen lääkevalmisteen kohdalla selvitetään tässä hakemusvaiheessa myös se, täyttääkö valmiste lääkelain asettamat edellytykset perinteiselle kasvirohdosvalmisteelle tai onko sitä esimerkiksi pidettävä homeopaattisena valmisteena.

Lääkkeeksi luokiteltu valmiste ei automaattisesti saa myyntilupaa tai rekisteröintiä. Myyntiluvan ja rekisteröinnin hakemisen yhteydessä selvitetään, täyttääkö valmiste lääkelain edellytykset mm. tehon ja turvallisuuden suhteen.

### Ei lääke = turvallinen elintarvike?

Mikäli valmiste ei luokittelupäätöksen mukaan ole lääke, sen voi Lääkelaitoksen näkemyksen mukaan tuoda kauppaan muuna kuin lääkevalmisteena. Lääkelaitoksen luokittelupäätös ei kui-

## Läkelain 6 pykälä

*Lääkelaitoksen tehtävänä on tarvittaessa päättää, onko ainetta tai valmistetta pidettävä lääkkeenä, perinteisenä kasvirohdosvalmisteena tai homeopaattisena valmisteena.*

tenkaan ota kantaa siihen, mihin (muuhun) tuoteryhmään valmiste kuuluu, eikä siihen, onko valmiste turvallinen elintarvikkeena.

Lääkkeen turvallisuutta arvioitaessa on oleellista hyöty-haittasapaino siinä käytössä, johon lääke on hyväksytty. Lääkelaitos ei vastaa elintarvikkeiden turvallisuuden valvonnasta. Lääkelaitoksen luokittelupäätös ei toisin sanoen poista elinkeinonharjoittajan vastuuta varmistua siitä, että valmiste on muun, esimerkiksi elintarvikelainsäädännön, mukainen. Elinkeinoonharjoittaja vastaa siitä, että tuote on käyttöohjeen mukaisena määränä käytettynä elintarvikkeeksi sopiva ja ihmisen terveydelle vaaraton (6).

### Valmisteet EU:n sisämarkkinoilla

Luokittelua tarvitaan usein valmistetta tuotaessa maahan. Usein tuleekin esiin kysymys tavaroiden vapaasta liikkuvuudesta EU:n sisämarkkinoilla. Lääkkeisiin ei tätä periaatetta kuitenkaan sovelleta, vaan lääkkeiden maahan-tuonti on rajoitettua (7, 8). Maahan-tuonnin rajoittaminen samoin kuin lääkkeitä koskeva myyntilupa- tai rekisteröintimenettely on katsottu tarpeelliseksi kansanterveyden suojelemiseksi.

Vapaan liikkuvuuden periaate on lääkkeiden kohdalla otettu huomioon EU:n yhteisiä myyntilupa- ja rekisteröintimenettelyjä laadittaessa. Kansallisten lääkevalvontaviranomaisten teh-

tävänä on arvioida ja päättää, mitkä valmisteet katsotaan kuuluvaksi lääkela-  
lain piiriin. Lääkkeeksi luokittelulla ei  
pyritä estämään luontaistuotteen  
markkinoille pääsyä. Sen sijaan luo-  
kittelulla pyritään varmistumaan siitä,  
että ennen kuin lääke – mieto tai vah-  
va, luonnosta peräisin oleva tai syn-  
teettinen – tulee kauppaan, se on  
käyttäjälle turvallinen ja sitä markki-  
noidaan vain hyväksytyyn käyttötar-  
koitukseen.

Lääkkeen määritelmä tulee Suo-  
men lääkelakiin EU:n direktiivistä, jo-  
ka on voimassa kaikissa EU-maissa.  
Lääkevalvontaviranomaiset tekevät  
lääkkeiden ja muiden tuotteiden ra-  
janvetoa myös muissa EU-maissa. Li-  
sätietoa lääkkeiden ja muiden valmis-  
teiden rajanvedosta on esimerkiksi  
Ruotsin lääkeviraston internetsivuilla  
(9) sekä Britannian lääkeviraston jul-  
kaisemassa ohjekirjasessa *A guide to  
what is a medicinal product* (10).

## Viranomaisten yhteistyö Suomessa

Suomessa elintarvikkeiden valvonnas-  
ta vastaava Elintarviketurvallisuusvi-  
rasto (Evira), maahantuontia valvova  
tulli sekä Lääkelaitos tekevät yhteis-  
työtä ns. rajatuotteiden valvonnan  
suhteen. Myös Pohjoismaiden lääke-  
valvontaviranomaiset ja elintarvikeval-  
vontaviranomaiset vaihtavat tietoja  
luokittelusta ja tekevät yhteistyötä sa-  
mojen periaatteiden pohjalta rajatuot-  
teiden luokittelussa.

Elintarvikkeiden markkinoinnin  
valvonnan osalta tilannetta tulee sel-  
keyttämään asetus ravitsemus- ja ter-  
veysväittämistä, jota EU:ssa valmistel-  
laan parhaillaan. Yhtenäinen käytäntö  
elintarvikkeiden markkinointiväittä-  
mien suhteen ei tule kuitenkaan  
muuttamaan lääkkeellisyysarvioin-  
tia, jonka edelleen tekee lääkevalvon-  
taviranomainen.

## Oikeaa tietoa kuluttajalle

Kuluttajalla on usein mielikuva, jonka  
mukaan luontaistuotteella voidaan  
hoitaa sairauksia luonnonmukaisesti  
ja turvallisesti. Rekisteröidyt tai  
myyntiluvalliset kasvirohdosvalmisteet  
ovat turvallisia niille hyväksytyihin  
lääkkeellisiin käyttötarkoituksiin. Ra-  
vintolisien tarkoitus on puolestaan  
täydentää ruokavaliota ja niiden vai-  
kutukset voi olla ravitsemuksellinen tai

fysiologinen (3, 6). Kun elintoiminto-  
ja (*physiological functions*) pyritään  
muuttamaan, korjaamaan tai palaut-  
tamaan, on kyseessä lääkkeellinen  
käyttö.

Elinkeinonharjoittajalla on vastuu  
tuotteen myynnistä ja markkinoinnis-  
ta sen lainsäädännön mukaisesti, min-  
kä piiriin tuote kuuluu. Lääkealan  
ammattilaisilla on tärkeä rooli oikean  
tuotteen ja sen käyttöä koskevan tie-  
don välittämisessä kuluttajalle. Esi-  
merkiksi apteekista saa luotettavaa ja  
asiantuntevaa tietoa lääkkeistä ja nii-  
den käytöstä. Farmaseutit ja proviiso-  
rit tuntevat koulutuksensa perusteella  
lääkelainsäädännön ja lääkkeen kehi-  
tystyötä samoin kuin lääkkeiden käyt-  
töön liittyvät riskit. On tärkeää lääke-  
informaatiota ja ammattitaitoa erot-  
taa, mikä on lääke ja mikä elintarvike  
sekä osata kertoa erosta kuluttajalle.

## Viitteet

- 1 Lääkelaki
- 2 Elintarvikelaki
- 3 Kauppa- ja teollisuusministeriön  
asetus ravintolisista
- 4 Terveysväiteprojekti 2004, Elintarvi-  
kevirasto, Elintarvikeviraston julkaisuja  
1/2006, [www.evira.fi](http://www.evira.fi)
- 5 Hallituksen esitys eduskunnalle lääke-  
lain muuttamisesta, HE 108/2005,  
[www.finlex.fi](http://www.finlex.fi)
- 6 Ravintolisäopas elintarvikevalvojille ja  
elintarvikealan toimijoille, Elintarvike-  
virasto 2004, [www.evira.fi](http://www.evira.fi)
- 7 Valtioneuvoston asetus lääkevalmistei-  
den henkilökohtaisesta tuonnista Suo-  
meen 1088/2002.
- 8 Suominen R. Lääkevalmisteiden hen-  
kilökohtainen tuonti Suomeen  
TABU 2004(12); 4:11-12.  
[http://www.nam.fi/uploads/tabu/  
tabu42004.pdf](http://www.nam.fi/uploads/tabu/tabu42004.pdf)
- 9 Ruotsin Lääkelaitoksen verkkosivut  
[http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/Nor-  
malPage\\_\\_\\_\\_3447.aspx](http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/Nor-<br/>malPage____3447.aspx) (18.5.2006)
- 10 Guidance note 8: A guide to what is  
a medicinal product, [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)  
(18.5.2006)

## Luokittelun hakeminen

Luokittelua haetaan allekirjoitetulla,  
kirjallisella luokittelupyynnöllä. Luokit-  
telupyynnöstä ja sen liitteistä tulee il-  
metä:

- valmisteen nimi
- valmistemuoto (esim. tabletti, tipat  
tms.)
- täydellinen koostumus (kaikki val-  
misteen sisältämät aineet määri-  
neen annostusyksikköä kohti (esim.  
mg/tabla., mg/ml)
- pakkauskoko
- esitetty käyttötarkoitus
- annostus (aikuisille ja lapsille tai  
mahdolliset ikärajoitukset)
- pakkausmerkinnät
- mahdollinen lääkeviranomaisen te-  
kemä luokittelupäätös tai -lausunto  
muussa EU-maassa

Luokitteluhakemukseen tulee liittää  
myös kopiot pakkausteksteistä sekä  
valmisteen markkinoinnissa käytettä-  
västä materiaalista.

Luokitteluhakemuksessa tulee olla ha-  
kijan täydelliset yhteystiedot mahdolli-  
sesti tarvittavien lisätietojen kysymistä  
varten.

Luokittelupyynnön lähetetään osoitteella:  
Lääkelaitos  
Kirjaamo  
PL 55  
FI-00301 Helsinki

Luokittelupäätös maksaa 85 euroa  
(STM:n päätös 870/2005) ja sen  
käsittely kestää yleensä vähintään  
1–2 kuukautta.

Lisätietoa ja ohjeita luokittelun  
hakemisesta löytyy Lääkelaitoksen  
verkkosivuilta osoitteessa  
[http://www.nam.fi/laaketeollisuus/  
luokittelu/index.html](http://www.nam.fi/laaketeollisuus/luokittelu/index.html)

# BIOLOGISET LÄÄKKEET

## Biologisten lääkevalmisteiden työryhmä

Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomitean apuna toimii useita asiantuntijatyöryhmiä. Tällä kerralla esittelyvuorossa on biologisten lääkevalmisteiden työryhmä.

Ihmiskäyttöön tarkoitettujen biologisten lääkkeiden valvonnan työryhminen EMEAssa on Biologicals working party, BWP. Varsinaisina jäseninä on edustaja kustakin EU-jäsenvaltiosta, mutta käytännössä kokouksissa on läsnä useampia asiantuntijoita biologian eri alueilta.

BWP:n tärkeimpiä tehtäviä ovat ohjeistojen laadinta ja biologisten lääkevalmisteiden myyntilupien laatudokumentaatian käsittely ja suositusten laatiminen CHMP:lle. Tieteellisen neuvonnan työryhmä pyytää biologisten lääkkeiden laatua koskeissa kysymyksissä aina lausunnon BWP:lta. Lääkeyritykset haluavat varmistua, että tuotekehityssuunnitelmat ovat oikeansuuntaisia, jotta valmistelle saadaan tulevaisuudessa myyntilupa.

Biologiin valmisteisiin liittyviä riskitekijöitä työryhmä käsittelee jokaisessa kokouksessa. Jos lähtöaine on biologista alkuperää tai kasvatuksessa käytetään eukaryoottisoluja, tuotteen virusturvallisuus on varmistettava. Biolääkkeet ovat useimmiten proteiineja ja niihin liittyy aina tietty riski ei-toivotusta immunogeenisuudesta. Se johtuu elimistön suojausmekanismien vieraita proteiineja vastaan. Todennäköisyys immunogeenisuudelle on sitä suurempi, mitä enemmän proteiini poikkeaa ihmisen elimistön omista proteiineista. BWP kiinnittää erityistä huomiota huonosta laadusta, esimerkiksi proteiinien aggregaatiosta johtuviin riskitekijöihin.

BWP:n vastuulle kuuluvat myös plasma- ja verivalmisteet sekä uudet solu- ja geeniterapiavalmisteet.

### Uusimpia biologisia lääkekeksintöjä

BWP-työryhmän perustamisvaiheessa hienoimmat lääkesovellukset olivat yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettuja proteiineja. Proteiini tuotetaan bakteereissa, nisäkäsoluissa tai jopa hyönteissoluissa, minkä jälkeen se puhdistetaan. Tällaiset lääkevalmisteet ovat tulleet ajan myötä "tavanomaisiksi". Lääkkeen valmistajat hallitsevat niiden tuotannon ja viranomaiset tuntevat kokemuksesta näihin lääkkeisiin liittyvät ongelmakohdat.

Uusimpia tulokkaita ovat transgeeniset eläimet ja kasvit. Näihin kloonataan haluttua proteiinia tuottava vieras geeni, jota eläin tai kasvi alkaa sitten tuottaa. Esimerkiksi rekombinantti lipaasi-entsyymiä voidaan tuottaa transgeenisessä maississa. Lääke on tarkoitettu kystisestä fibroosista kärsivien potilaiden hoitoon. Lääkkeen arvioinnissa on mielenkiintoista maissin viljely ja se, mitä vaatimuksia pitää asettaa raaka-aineena käytettäville maissinjyville.

Ihmisen antitrombiini III tekijää (rhAT III) saadaan puolestaan transgeenisen vuohen maidosta. AT III-tekijä puhdistetaan maidosta. Tuotetta voidaan periaatteessa käyttää ko. hyytymistekijän puutteesta johtuvien tromboosien estoon.

Ihmisen omista soluista voidaan valmistaa soluterapiavalmiste esimerkiksi syöpärokotteeksi. Syöpäpotilaan omia syöpäsoluja otetaan kasvaimesta ja käsitellään kemiallisesti. Tarkoituksena on lisätä solujen immunogeenisuutta ja saada aikaan voimakas vasta-ainetuotanto syöpäsoluja kohtaan. Käsitellyt solut siirretään takaisin potilaaseen. Tällaisten täysin uusien lääkkeiden arviointi keskusteluttaa BWP-työryhmää, koska valmisteiden tasalaatuisuutta, esimerkiksi immunogeenisuuden suhteen, on vaikea osoittaa. Näissä on hankaluutena se, että vaikutusmekanismit ovat monimutkaisia ja huonosti tunnettuja.

BWP on käsitellyt myös useita geeniterapiavalmisteita. Esimerkkinä voidaan mainita pahanlaatuisten aivokasvainten hoitoon tarkoitettu geeniterapiavalmiste, jolla Herpes simplex -tymidiinikinaasigeeni (HSV-tk-geeni) siirretään adenovirusvektorin avulla syöpäsoluihin. Geenin siirron jälkeen annettavan nukleosidianalogilääkkeen avulla saadaan jakautuvissa syöpäsoluissa sytotoksinen vaikutus.

Aivan kaikki biologiset valmisteet eivät ole korkean teknologian tuotteita. BWP:stä on haettu tieteellistä neuvontaa mm. steriileille karpäsen toukille, joka on ensimmäinen "liikkuva" biologinen valmiste. Sitä käytetään erityislupavalmisteena vaikean säärehaavan hoidossa. Karpäsen toukat syövät kuollutta kudosta, mikä edesauttaa säärehaavan paranemista ja vähentää bakteerikasvua.

### Verituotteiden turvallisuus

EU:ssa on harmonisoitu veri- ja plasmatuotteiden laatu- ja turvallisuusvaatimuksia, jotta voidaan varmistaa EU:n alueella markkinoitavien tuotteiden korkea laatu ja turvallisuus. Vuonna 2004 aloitettiin ns. Plasma Master File -dokumentaatioiden sertifiointimenettely BWP:ssä. Menettelyssä varmistetaan, että lääkkeiden valmistukseen käytettävä plasma täyttää laatu- ja turvallisuusvaatimukset. Kaikki veripalvelulaitokset ja plasman keräilykeskukset tarkastetaan EMEAn tai kansallisten viranomaisten toimesta. Plasman puhtautta eri virusten suhteen (HIV, HCV, HBV, HAV, B19) seurataan myös vuosittain. Jos ilmenee epäilyttäviä verenluovutuskeskuksia virusmarkkereiden suhteen tai poikkeamia laatujärjestelmästä (GMP), niihin päästään puuttumaan aiempaa nopeammin ja voidaan ryhtyä ripeästi korjaaviin toimenpiteisiin. Voidaankin sanoa, että plasmatuotteiden turvallisuus onkin sertifiointin myötä entistä paremmalla tasolla.

Paula Korhola ja Sirkku Saarela



# Hammashoidon metalliseokset ja allergia

*Hammashoidon materiaalit, kuten hampaiden paikka-aineet ja hammasprotetiikassa käytetyt metalliseokset, voivat aiheuttaa suussa allergisia oireita, mutta syy-yhteyden osoittaminen on useinkin vaikeaa. Hammaslääkärin tulee seurata myös potilaan suun limakalvojen muutoksia ja muita allergiaan viittaavia oireita.*

Kun hammaslääkäri epäilee, että potilaalle jokin suussa käytetty metalliseos aiheuttaa allergiaa, hänen pitää kaikin tavoin varmistaa diagnoosi ennen kuin hän ryhtyy esimerkiksi poistamaan epäilyksenalaista seosta. Tällainen toimenpide aiheuttaa kustannuksia, jotka on voitava perustella potilaalle. Mitä tehdä, jos oireet kuitenkin jatkuvat epäillyn aineen poistamisen jälkeen? Hammaslääkärinhän kantaa vastuun hoidosta, eikä hän voi siirtää vastuuta potilaalle, vaikka potilas suostuu ehdotettuun hoitoon. Ihotesiä allergian määrittämiseksi on olemassa, mutta ne eivät ole täysin luotettavia. Kuka siis päättää toimenpiteistä ja kuka vastaa kustannuksista? Tilanne on tietenkin helpompi, kun on kyse irrotettavasta proteesistä. Jokainen hammaslääkäri törmää uransa aikana epäiltyjen allergioiden problematiikkaan ja hänen tulee osata orientua siinä.

## Mekanismeja

Korroosion tuottamia aineita vapautuu metalliseoksista suussa, ja ne voivat aiheuttaa erilaisia oireita mm. suun limakalvolla. Suussa tapahtuva korroosio riippuu mm. syljen happamuudesta, orgaanisista hapoista, entsyymeistä, joita muodostuu bakteereista tai ravinnosta. Mitä jalompi metalliseos on, sitä vähemmän suun pH vaikuttaa siihen. Korroosioon vaikuttaa osaltaan myös metalliseoksen kuluminen, joka murtaa paikkausseok-

sen pinnalla olevaa inerttiä oksidikerrosta. Korroosion kautta vapautuu eri aineita, mutta eivät samassa suhteessa, jossa ne olivat seoksessa alkuaan.

Periaatteessa metalliseoksen kaikkia komponentteja, myös kultaa, vapautuu jossakin määrin. Hopeaa ei voit tässä ympäristössä pitää jalometallina. Hopea ja tina voivat muuttua liukoisiksi melko helposti happamuuden lisääntyessä (1).

Useat hammashoitomateriaalit- ja protetiikassa käytetyt seokset voivat hermistää potilaan niille. Niiden koostumuksilla on merkitystä, koska seosten eri faasit voivat estää eri komponentteja muuttumasta liukoisiksi. Tämä koskee mm. palladiumin seoksia, joiden allergisoivat ominaisuudet vaihtelevat melkoisesti. On turvallisinta käyttää sellaisen metallin seosta, jolla on pieni korroosioaltuus ja joka on mahdollisimman jalo. Kaikesta huolimatta on mahdotonta arvioida etukäteen metalliseoksen allergisoivaa vaikutusta. Tämän voi todeta usein vasta *in vivo*.

On tärkeää erottaa toisistaan allerginen reaktio ja solutoksinen vaikutus. Nämä käsitteet sekoitetaan helposti – kliiniset oireet voivat olla hyvin samankaltaisia. Solutoksinen vaikutus voidaan määrittää altistamalla fibroblasteja metalli-ioneille *in vitro*. Mm. seuraavilla metalli-ioneilla on solutoksia vaikutuksia:  $Ag^+$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Pd^{2+}$  ja  $Co^{2+}$ . Myös kullalla on osoitettu olevan jonkun verran solutoksista vaikutusta (2). Kupari on erittäin solu-

toksinen. Näiden metallien ionit aiheuttavat muutoksia solun toimintoihin myös subtoksisina annoksina. Lisäksi näiden metallien suolatkin voivat aiheuttaa solumuutoksia. Muutoksia voi ilmetä sekä limakalvojen soluissa että luusoluissa. Metallin jaloudella ja solutoksisella vaikutuksella ei sinänsä ole välitöntä korrelaatiota. Metalliseoksen pintarakenteella voi olla merkitystä, toisin sanoen kiillotettu pinta on vähemmän solutoksinen kuin kiillottamaton.

Kliininen kuva voi vääristyä silloin, kun kyseessä on seoksen solutoksisesta ja allergisesta vaikutuksesta (3, 4).

## Metalliallergia

Metalli-ionit voivat joskus aiheuttaa systeemisen allergisen reaktion, mutta paikallinen reaktio limakalvoilla on yleisempi.

Hampaiden hoitoon käytetyn metalliseoksen ja systeemisen reaktion syy-yhteyttä voi olla vaikea osoittaa. Paikallinen allerginen reaktio on yleensä soluvälitteistä viivästynyttä reaktiotyyppiä (IV). Paikalliset reaktiot huomataan helpommin, mutta ne voidaan sekoittaa usein tulehdusoireisiin. Tunnetuin ja myös yleisin allergisoiva metalli on nikkeli. Muita mahdollisia allergisoivia metalleja ovat koboltti, hopea, kupari, palladiumi, kulta ja platina. Palladiumikin voi allergisoida. Sitä on epäilty ristiallergiasta nikkelin kanssa. Muita metalliseosten



aineita voivat olla kromi, molybdeeni, berylliumi, galliumi, rodiumi ja iridiumi, jotka myös saattavat aiheuttaa allergisia oireita. On epäilty, että myös nikkelin ja koboltin ristiallergioita ilmenee. Selvityksissä on todettu syy-yhteys 30–60 %:lla potilaista. Jos potilas on nikkelille allerginen, palladiumiseoksia pitäisi välttää (5). Herkistymistä titaaniin on epäilty muutamilla potilailla. Epikutaanitesteissä on saatu positiivisia tuloksia titaanilla (6), mutta uudemmissa tutkimuksissa ei ole osoitettu solutason reaktioita (7). Nivelimplanttien käyttäjillä on todettu nikkelistä reaktioita, jotka mahdollisesti ovat johtuneet implantin työstämisestä. Reaktiot viittaavat solutokseen mekanismiin. Tämä ei koske puhdasta titaania (8). Menetelmät, joilla arvioidaan metalliseoksen tai sen komponentin allergisoivaa vaikutusta, rajoittuvat lymfosititesteihin, verikokeisiin kohonneen IgE:n toteamiseksi, epikutaanisiin sekä ihonsisäisiin testeihin. Ihotestit eivät ole täysin luotettavia. Limakalvojen oireet eivät välttämättä korreloi positiivisiin lapputestien tuloksiin iholla ja päin vastoin.

Hammaslääkärin on tunnettava allergioihin ja mahdolliseen herkistymiseen viittaavien oireiden laaja kirjo. Keskeisiä oireita ovat limakalvon lichenoidit muutokset, metallinmaku suussa, parestesiat, kirvely, suun limakalvojen yliherkkyys, eryteema, turvotus, vähentynyt tai lisääntynyt syljen erityys, huulitulehdus, kielitulehdus, kutina, ientulehdus, närästys, käheys ja leukaniveloireet (9).

## Nikkeli

Nikkeliä ei yleensä käytetä proteettisissa seoksissa, mutta sitä saattaa löytyä vanhemmista proteeseista. Nikkeliä voi olla irtoproteesin metallirungossa jopa 14 %. ISO 16744 -standardin mukaan nikkelipitoisuuden yläraja jalometalliseoksessa on 0,1 %. Jos määrä ylitetään, nikkelistä on varoitettava. Nikkeli on voimakkaasti aller-

gisoiva, ja nikkelille herkistymistä on väestössä jopa 30 %:lla. Nikkeliallergia on yleinen varsinkin naisilla, mikä selittyy heidän korujen suuremmalla käyttömäärällä. Hammashoidon välineissä ja -kojeissa käytetään usein nikkelititaaniseoksia. Eräissä tutkimuksissa todettiin, että nikkelititaani ei herkistänyt nuoria potilaita hampaita hoidettaessa, mutta jos lävistyksiä oli tehty nuorelle ennen hampaiden hoitoa, herkistyminen oli yleisempää (35 %, 10). Nikkelin aiheuttamista herkistymisoireista hammashoidon välineitä käytettäessä on saatu useita ilmoituksia, mutta oireet yleensä häviävät hoidon loputtua. Koska nikkelivälineitä on olemassa, tämä ei ole enää ongelma (11, 12, 13, 14).

## Palladiumi

Palladiumiseoksia käytettiin 90-luvulla nykyistä yleisemmin, koska aine oli kultaa halvempi. Saksassa tehtiin eri tutkimuksia mahdollisista haitoista. 2 200:lta potilaalta rekisteröitiin tiedot reaktioista ja oireista, mutta tulokset olivat kuitenkin ristiriitaisia. Tutkimuksissa todettiin kosketushottumaa ja limakalvoilla lichenoidisia muutoksia (15, 16). Myöhemmissä, systemaattisemmissä tutkimuksissa palladiumin käyttöön liittyen suurentunut riski ei ole ollut kuitenkaan todettavissa. Oireiden ilmaantuvuus oli noin 0,3 % potilailla, joilla oli palladiumiseosiltoja.

Allergisoiva vaikutus riippuu palladiumseoksen koostumuksesta ja seoksesta vapautuvan metallin määrästä (9).

## Kulta

Kullalle herkistyminen on melko yleistä, koska kultakoruja käytetään paljon. Myös protetiikassa käytettävät kultaseokset lisäävät herkistymistä. Kultaseoksia on niin yleisesti käytössä, että hammaslääkäri ei yleensä teetä allergiatestiä ennen kultasillan asentamista. Kultaseoksen allergisoiva vaikutus riippuu seoksen muista metalleista.

Kultaseos voi limakalvokosketuksessa aiheuttaa herkistymistä siitä huolimatta, että suussa ei ilmene oireita vaikka allergisuutta todettaisiin lapputestissä iholla. Seoksen vaihtamista tällaisissa tapauksissa on harkittava. Jos voimakkaita oireita ilmenee, hoitovastuu muodostuu ongelmalliseksi. On kuvattu yksi kulta-allergiatapaus, joka liittyi akryylinpinoitettuun 11 yksikön siltaan. Potilas poti suupielien tulehduksesta, suun kuivuutusta ja peri-oraalista dermatiittia sekä lihaskipuja ja leukanivelpaivoja. Oireet ilmaantuivat heti proteesin asennuksen jälkeen. Kulta-allergia todettiin lapputestissä. Myöhemmissä vaiheissa kehittyi myös suun limakalvoille lichenoidisia muutoksia. Kultasilta korvattiin titaanisillalla, jossa oli keraamiset pinnoitteet, ja potilaan oireet hävisivät. Kesti lähes seitsemän vuotta ennenkuin potilas oli oireeton (17). Potilaan näkökulmasta nämä tapahtumat ovat erittäin rasittavia sekä psyykkisesti että fyysisesti. Hammaslääkärin on oltava valppaana ja lähetettävä potilaansa tutkittavaksi, jotta tarpeettomalta kärsimykseltä välttytään.

Kulta-allergian oireita ovat stomatiitti, lichenoidit muutokset, suupolteoireyhtymä (*Burning mouth syndrome*), keiliitti ja eryteema sekä joskus myös haavaumat. Useat oireet ilmenevät samanaikaisesti. On tehtävä huolellinen anamneesi sekä lapputesti ennenkuin päätös kullan poistamisesta hampaista voidaan tehdä. Hampaiden kultanas-toja ei tarvitse poistaa, ja toimenpidettä on vältettävä murtumavaarankin takia. Lapputestin positiivinen tulos ilman suun limakalvon oireita ei anna aihetta toimenpiteisiin (18, 19).

## Elohopea

Wohrl kumppaneineen (20) testasi 2 776 henkilöä ja totesivat, että elohopean lapputestissä potilaista 1,3 % sai positiivisen tuloksen metallisesta elohopeasta ja 11,8 % tiomersaalista. Tiomersaali on elohopeaa sisältävä säi-

lytysaine, esim. joissakin rokotteissa. Elohopealle herkistyminen on harvinaista verrattuna esimerkiksi nikkeleihin, jolle herkistyminen todettiin olevan tässä tutkimuksessa oli 20,9 %.

Amalgaamitytteet voivat olla syytä punajäkälän ilmaantumiseen suussa. Potilaat, joilla on selviä punajäkäläoireita, voivat olla allergisoituneita elohopealle ja kullalle (21, 19). Punajäkäläoireisista potilaista 78,9 %:lla oli positiivinen tulos elohopealapputestissa (22). Oireet hävisivät potilailta, joiden amalgaamitytteet korvattiin muilla täytemateriaaleilla ja erityisesti potilailta, jotka reagoivat elohopealle lapputestissa, mutta joilla ei ollut iho-oireita (23). Elohopea-allergia on harvinainen, mutta mahdollinen punajäkälän aiheuttaja (24). Amalgamin sisältämät tina ja hopea sekä kupari ovat helposti liukenevia metalleja suussa (25).

## Erotusdiagnoosi

Limakalvojen ja muiden pehmytkudosten oireet eivät välttämättä merkitse allergiaa. Limakalvojen kirvely voi olla *Candida albicansin* aiheuttama. Monissa suupolteoireyhtymissä lapputestin tulokset ovat olleet negatiivisia. Joissakin tapauksissa limakalvo-oireiden syynä voi olla raudan tai foolihapon puute. Limakalvojen punetuminen voi johtua ravinnon lisäaineista (bensoehappo ja mausteista kaneli). Huulien turvotus tai tulehdus voi johtua hammastahnan sisältämistä aineista (eugenoli, minttu, natriumlayryylisulfaatti). Hammaslanka saattaa sisältää kolofoniumpihkaa, joka on tunnettu allergeeni. Myös akrylaatit aiheuttavat allergiaa, mutta niitä ei käsitellä tässä yhteydessä.

Periaatteessa kaikki kemialliset aineet, joita käytetään hammashoidossa, ovat suussa mahdollisia allergeeneja (26). Suun mikrobeilla on taipumus kiinnittyä metalliseoksiin, mikä saattaa puolestaan aiheuttaa tulehdusreaktioita limakalvoilla. Seoksen pintarakenne ja pintaenergia voivat lisätä bakteerimassan muodostumista. Tämä voidaan useimmissa tapauksissa hoitaa tehostamalla suun hygieniä (3).

## Yhteenveto

Suuontelon limakalvojen ja pehmytkudosten muutokset ovat ongelmallisia

sekä potilaalle että hoitavalle hammaslääkärille. Perusteellinen anamneesi elämäntavoista ja ruoka-aineista on tehtävä. Kun epäilee allergiaa, hammaslääkärin tulee konsultoida muita alan asiantuntijoita.

Hoitopäätösten on aina oltava hyvin perusteltuja, ja liian nopeita johtopäätöksiä tulee välttää. Yleensä on harvoin kysymys selvästä syy-yhteydestä. Väärä johtopäätös aiheuttaa potilaalle kustannuksia, joista mahdollisesti ei ole mitään hyötyä.

Potilaan oireita pitää yrittää lievittää ongelmaa vähättelemättä. Allergian oireet vaihtelevat ja alussa oireita mahdollisesti ei lainkaan pidetä allergisina. Allergiat ja hammashoidon metalliseosten haitat ovat aina haaste hammaslääkärille ja asettavat ammatitaidon koetukselle.

## Kirjallisuus

1. Lappalainen R, Yli-Urpo A. Release of elements from some gold alloys and amalgams in corrosion. *Scand J Dent Res*. 1987 Aug;95(4):364-8.
2. Witt JD, Swann M. Metal wear and tissue response in failed titanium alloy total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br*. 1991 Jul;73(4):559-63.
3. Schmalz G, Grahammer P. Biological interactions of dental cast alloys with oral tissues. *Dent Mater*. 2002 Jul;18(5):396-406.
4. al-Hiyasata AS, Bashabsheh OM, Darmani H. Elements released from dental casting alloys and their cytotoxic effects. *Int J Prosthodont*. 2002 Sep-Oct;15(5):473-8.
5. Hindsen M, Spiren A, Bruze M. Cross-reactivity between nickel and palladium demonstrated by systemic administration of nickel. *Contact Dermatitis*. 2005 Jul;53(1):2-8.
6. Lalor PA, Revell PA, Gray AB, Wright S, Railton GT, Freeman MA. Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? *J Bone Joint Surg Br*. 1991 Jan;73(1):25-8.
7. Duchna HW, Nowack U, Merget R, Muhr G, Schultze-Werninghaus G. Prospective study of the significance of contact sensitization caused by metal implants]. *Zentralbl Chir*. 1998;123(11):1271-6.
8. Schuh A, Thomas P, Kachler W, Goske J, Wagner L, Holzwarth U, Forst R. Allergic potential of titanium implants. *Orthopäde*. 2005 Apr;34(4):327-8, 330-3.
9. Geurtsen W. Biocompatibility of dental casting alloys. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(1):71-84.
10. Kerosuo H, Kullaa A, Kerosuo E, Kanerva L, Hensten-Pettersen A. Nickel allergy in adolescents in relation to orthodontic treatment and piercing of ears. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996 Feb;109(2):148-54.
11. Janson GR, Dainesi EA, Consolaro A, Woodside DG, de Freitas MR. Nickel hypersensitivity reaction before, during, and after orthodontic therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1998 Jun;113(6):655-60.
12. Kusy RP. Clinical response to allergies in patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2004 May;125(5):544-7.
13. Rahilly G, Price N. Nickel allergy and orthodontics. *J Orthod*. 2003 Jun;30(2):171-4.
14. Setcos JC, Babaei-Mahani A, Silvio LD, Mjor IA, Wilson NH. The safety of nickel containing dental alloys. *Dent Mater*. 2006 Jan 4; [Epub ahead of print]
15. Aberer W, Holub H, Strohal R, Slavicek R. Palladium in dental alloys—the dermatologists' responsibility to warn? *Contact Dermatitis*. 1993 Mar;28(3):163-5.
16. Wataha JC, Craig RG, Hanks CT. Element release and cytotoxicity of Pd-Cu binary alloys. *Int J Prosthodont*. 1995 May-Jun;8(3):228-32.
17. Tvinnereim HM, Lundikvam BF, Morcken T, Berge ME, Bjorkman L. Allergic contact reactions to dental gold. *Contact Dermatitis*. 2003 May;48(5):288-9. No abstract available.
18. Möller H. Dental gold alloys and contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2002 Aug;47(2):63-6.
19. Athavale PN, Shum KW, Yeoman CM, Gawkrödger DJ. Oral lichenoid lesions and contact allergy to dental mercury and gold. *Contact Dermatitis*. 2003 Nov;49(5):264-5.
20. Wohrl S, Hemmer W, Focke M, Gotz M, Jarisch R. Patch testing in children, adults, and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatr Dermatol*. 2003 Mar-Apr;20(2):119-23.
21. Scalf LA, Fowler JF Jr, Morgan KW, Looney SW. Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous, and genital lichenoid reactions. *Am J Contact Dermat*. 2001 Sep;12(3):146-50.
22. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological, and histologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 1):422-30.
23. Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM, Mulder PG, Van Joost T, Neumann MH. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol*. 2004 Dec;140(12):1434-8.
24. Wong L, Freeman S. Oral lichenoid lesions (OLL) and mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis*. 2003 Feb;48(2):74-9.
25. Issa Y, Bruntoen PA, Glenney AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Nov;98(5):553-65.
26. Gawkrödger DJ. Investigation of reactions to dental materials. *Br J Dermatol*. 2005 Sep;153(3):479-85.

## Piilolinssien hoitoneste vedetty kaupasta

Bausch & Lomb on ilmoittanut 15.5.2006 vetävänsä maailmanlaajuisesti pysyvästi pois markkinoilta **ReNu with MoistureLoc®** -piilolinssinesteen. Käyttäjää on kehoitettu lopettamaan tuotteen käyttö ja siirtymään käyttämään vaihtoehtoista tuotetta. Käyttäjää pyydetään palauttamaan tuotteet jälleenmyyjälle.

Markkinoilta poistaminen johtuu useista kuluttajien ilmoituksista, joissa **ReNu with MoistureLoc** -piilolinssinesteen käyttäjä on saanut *Fusarium*-homesienen aiheuttaman sarveiskalvotulehduksen. Tapaukset ovat ensisijaisesti sattuneet Yhdysvalloissa ja Aasiassa. Myös Euroopassa on tapauksia tutkittavana.

Bausch & Lomb on käynnistänyt tuotteesta laajan tutkimuksen ja ilmoittaa, että tuotteesta ei ole löytynyt puhtauteen tai väärennöksiin liittyviä ongelmia. Yrityksen ilmoituksen mukaan ongelmat saattavat aiheutua siitä, että **ReNu with MoistureLoc** -piilolinssinesteen koostumuksessa on jotakin, joka lisää *Fusarium*-infektion riskiä tavanomaisista poikkeavissa olosuhteissa. Yritys jatkaa ongelman selvittämistä.

Muiden Bausch & Lombin tuotteiden käytön yhteydessä ei ole tullut esille samaa ongelmaa. On tärkeää, että piilolinssien ja -nesteen käyttäjät noudattavat silmälääkärin ja optikoiden ohjeita ja seuraavat tarkasti tuotteen mukana olevaa käyttöohjetta.

Piilolinssikäytössä on otettava huomioon aina seuraavat seikat

- Ennen piilolinssien käsittelyä kädet on pestävä vedellä ja saippualla ja kuivattava hyvin
- Piilolinssien käyttö ja vaihtaminen tulee tehdä lääkärin ohjeiden mukaisesti
- Lääkärin ja valmistajan antamia erityisiä piilolinssien puhdistus- ja säilytysohjeita on noudatettava huolellisesti
- Piilolinssien säilytysrasia tulee pitää puhtaana ja vaihtaa joka kolmas kuukausi
- Piilolinssit on poistettava ja otettava yhteys lääkäriin heti kun ilmenee erityisiä oireita; punoitusta, kipua, vuotamista, lisääntyntä valonarkuutta, kaksoiskuvia, näön hämärtymistä, märkimistä tai turvotusta.
- Piilolinssien käyttäjän on hyvä tarkistuttaa silmänsä vuosittain turvallisen käytön varmistamiseksi.

Piilolinssien käytön yhteydessä havaituista haitoista lääkärin tai optikon tulee tehdä ilmoitus Lääkelaitokselle kirjallisesti osoitteella: Lääkelaitos, Kirjaamo, PL 55, 00301 Helsinki tai sähköisesti osoitteeseen laitevaarat@laakelaitos.fi. Myös käyttäjä voi tehdä ilmoituksen Lääkelaitokselle piilolinssien haitoista.

Hely Reinikka-Railo

## Kalleimpien kolesterolilääkkeiden korvattavuutta rajataan

Lääkkeiden hintalautakunta ei ole päässyt kalleimpia statiinilääkkeitä, Lipitor-valmisteita (atorvastatiini, Pfizer, Orifarm ja Paranova) ja Crestor-valmisteita (rosuvastatiini, AstraZeneca) markkinoivien lääkeyritysten kanssa yksimielisyyteen kohtuullisista tukkuhinnoista. Kalleimmilla kolesterolilääkkeillä hoitokustannukset ovat korkeat suhteessa edullisempien statiinien hintoihin. Niiden käytöstä aiheutuviin kustannuksiin nähden niistä saatava lisähyöty laajassa käytössä on vähäinen.

18.5.2006 kokoontunut lääkkeiden hintalautakunta on rajoittanut kalleimpien kolesterolilääkkeiden korvattavuutta 1.10.2006 lukien. Rajoitus koskee lääkevalmisteiden peruskorvausta sekä Lipitor-valmisteiden erityiskorvausta. Lääkäriltä edellytetään erityistä harkintaa ja merkinnän tekemistä lääkemääräykseen, jos hoidoksi valitaan Lipitor- tai Crestor-valmiste. Lääkkeiden hintalautakunta on katsonut Lipitor- ja Crestor-valmisteiden korvattavuuden olevan perusteltua vaikeahoitoisen rasva-aineenvaihdunnan häiriön hoidossa korkean riskin potilailla silloin, kun ruokavaliolla, laihdutuksella ja edullisemmilla statiineilla ei ole saavutettu toivottavaa kolesterolitasoa tai edullisempia statiineja ei voida käyttää niiden aiheuttamien haittavaikutusten tai lääkkeiden yhteisvaikutusten vuoksi. Kansaneläkelaitos antaa myöhemmin tarkemmat ohjeet reseptimerkinnästä. Rajoitus koskee myös aiemmin kirjoitettuja lääkemääräyksiä. Päätöksen toteutumista seurataan lääkemääräysten perusteella. Päätökset on tehty normaalia lyhyemmäksi ajaksi, jotta lääkkeiden hintalautakunta voi uudelleen arvioida päätösten vaikuttavuutta.

Lipitor- ja Crestor-valmisteiden hinnoissa on tapahtunut muutoksia 1.6.2006 ja ne korvataan ilman lisäperusteluja 30.9.2006 saakka.

Lescol-valmisteiden (fluvastatiini, Novartis) hinnat alenivat 1.6.2006 ja seuraavan kerran ne alenevat 1.10.2006. Lescol-valmisteiden perus- ja erityiskorvattavuudessa ei tapahdu muutoksia nykyiseen verrattuna, eikä niiden määräämisessä edellytetä erillisiä lisäperusteluja.

Olavi Tokola



# Erityisluvan edellyttävien lääkevalmisteiden käyttö apteekkien *ex tempore* -valmisteissa

Lääkelaitos voi lääkelain 21 f §:n nojalla erityisistä hoidollisista tai kansanterveydellisistä syistä myöntää määräaikaisen luvan (erityislupa) myyntiluvattoman lääkevalmisteen luovuttamiseksi kulutukseen. Lääkkeiden toimittamista koskevassa Lääkelaitoksen määräyksessä 10/2002 (voimassaoloaikaa jatkettu määräyksellä 5/2004) käsitellään erityislupavalmisteen toimittamista.

Apteekit käyttävät myyntiluvattomia tehdasvalmisteisia lääkevalmisteita tai ei kauppaantuotuja myyntiluvallisia lääkevalmisteita myös *ex tempore* -valmisteissa. Tässä käyttötarkoituksessa lääkevalmisteille ei ole haettu erityislupia.

Lääkelaitoksen tiedossa on, että erityislupamenettelyyn on liittynyt tältä osin myös erilaisia tulkintoja, minkä vuoksi asiaa on tarpeen selvittää.

Myyntiluvattomia, teollisesti valmistettuja lääkevalmisteita voidaan toimittaa kulutukseen vain, kun Lääkelaitos on myöntänyt kyseiselle valmisteelle kulutukseen luovutukseen erityisluvan tai määräaikaisen kulutukseen luovutusluvan. Lääkelaitoksen näkemyksen mukaan lupa kulutukseen luovutukseen edellytetään kaikilta myyntiluvattomilta tehdasvalmisteisilta lääkevalmisteilta riippumatta siitä, toimitetaanko lääkevalmiste kulutukseen sellaisenaan tai *ex tempore* -lääkevalmisteen osana. Lääkelaitoksen lupa kulutukseen edellytetään myös sellaisilta myyntiluvan saaneilta lääkevalmisteilta, joita ei ole tuotu Suomessa kauppaan lääkelain mukaisesti.

Lääkkeitä toimitettaessa tulee varmistua siis myös siitä, että *ex tempore* -valmisteen osana käytetyn myyntiluvattoman tehdasvalmisteisen lääkevalmisteen tai ei kauppaantuodun myyntiluvallisen lääkevalmisteen kulutukseen luovutukseen on olemassa asianmukainen Lääkelaitoksen myöntämä erityislupa.

Ks. <http://www.nam.fi/apteekit/erityisluvat/hakeminen/index.html>

Eeva Leinonen

LÄÄKELAITOS  
NATIONAL MEDICINE AGENCY  
LÄÄKELAITOS

24.5.2006  
Lä. Dno  
4129/0.1/2006

Jatkosana mainituille

**ERITYISLUVAN EDELLYTTÄVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KÄYTTÖ APTEEKKIEN EX TEMPORÉ-VALMISTEISSA**

Lääkelaitos voi lääkelain 21 f §:n nojalla erityisistä hoidollisista tai kansanterveydellisistä syistä myöntää luvan 21 f:n edellyttämällä tavalla (erityislupa) lääkevalmisteen luovuttamiseksi kulutukseen. Lääkkeiden toimittamista koskevassa Lääkelaitoksen määräyksessä 10/2002 (voimassaoloaikaa jatkettu määräyksellä 5/2004) käsitellään erityislupavalmisteen toimittamista.

Lääkelaitoksen tiedossa olevien erityislupamenettelyyn liittyvien asiain tulkinnot voivat Lääkelaitos voina seurata.

Myyntiluvattomia, teollisesti valmistettuja lääkevalmisteita voidaan toimittaa kulutukseen vain, jos Lääkelaitos on myöntänyt kyseisen valmisteen kulutukseen luovutukseen erityisluvan tai määräaikaisen kulutukseen luovutusluvan. Lääkelaitoksen näkemyksen mukaan lupa kulutukseen luovutukseen edellytetään kaikilta myyntiluvattomilta tehdasvalmisteisilta lääkevalmisteilta riippumatta siitä, toimitetaanko lääkevalmiste kulutukseen sellaisenaan tai *ex tempore* -lääkevalmisteen osana. Lääkelaitoksen lupa kulutukseen edellytetään myös sellaisilta myyntiluvan saaneilta lääkevalmisteilta, joita ei ole tuotu Suomessa kauppaan lääkelain 21 f:n edellyttämällä tavalla.

Tällä olevien vitteen Lääkelaitos toteaa, että lääkkeistä toimitettuna tulee varmistua siitä, että *ex tempore* -valmisteen osana käytetyn myyntiluvattoman tehdasvalmisteisen lääkevalmisteen tai ei kauppaantuodun myyntiluvallisen lääkevalmisteen kulutukseen luovutukseen on olemassa asianmukainen Lääkelaitoksen myöntämä erityislupa.

Ylijhtaja, professori   
Hannes Wulfsberg

Ostosjohtaja, professori   
Liisa Tarala

Muutoksenmäärä 1028  
PL 30, 00031 Helsinki

Puh. 010 472 541 / Faksi 010 714 689  
myyntilupa@nam.fi / www.nam.fi



## **Suomen EU-puheenjohtajakaudella syksyllä 2006 Lääkelaitos järjestää seuraavat kokoukset During the Finnish EU Presidency from July till De- cember 2006 NAM will host the following meetings**

**Terveysthuollon laite- ja tarvikkeviranomaiset  
6–7.7.2006 Tampere**

**Competent Authorities for Medical Devices**

*Yhteyshenkilöt/Contact persons*

*Petri Pommelin, osastopäällikkö/Head of Department*

*Ritva Raunio, osastosihteeri/Secretary of Department*

**Eläinlääkekomiteat 4–5.9.2006 Helsinki**

**CVMP/CMD(v)**

**Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)  
Veterinary Co-ordination Group for Mutual Recognition  
and Decentralised Procedure, CMD(v)**

*Yhteyshenkilöt/Contact persons*

*Liisa Kaartinen, jaostopäällikkö/Head of Section*

*Paula Kajaste, myyntilupakoordinaattori/Coordinator for Marketing  
Authorisation*

**Lääkevirastojen päälliköt 6–7.9.2006 Helsinki**

**Heads of Medicines Agencies (HMA)**

*Yhteyshenkilöt/Contact persons*

*Hannes Wahlroos, ylijohtaja/Director General*

*Ritva Pakarinen, ylijohtajan sihteeri/Secretary to DG*

**Lääkevalmistekomiteat 10–11.10.2006 Helsinki**

**CHMP/COMP/CMD(h)**

*Yhteyshenkilöt/Contact persons*

**Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)**

*Pekka Kurki, jaostopäällikkö/Head of Section*

**Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)**

*Veijo Saano, ylilääkäri/Senior Medical Officer*

**Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures  
(Human), CMD(h)**

*Outi Hemmo, projektipäällikkö/Project Manager*

**Lääkevirastojen päälliköt 29–30.11.2006 Helsinki**

**Heads of Medicines Agencies (HMA)**

*Yhteyshenkilöt/Contact persons*

*Hannes Wahlroos, ylijohtaja/Director General*

*Ritva Pakarinen, ylijohtajan sihteeri/Secretary to DG*



## **Lääkelaitos siirtyy uuden strategian aikakauteen**

Syksyllä käynnistyneestä strategiapro-  
sessista syntyi henkilöstökyselyn, osas-  
tokokousten, seminaarien ja yhteisen  
keskustelutilaisuuden myötä suunnitelma,  
joka tukee ja ohjaa Lääkelai-  
toksen ja osastojen toimintasuunnitel-  
mia tulevina vuosina.

Julkaistu on painettu suomeksi ja  
englanniksi. Suomalaisille ja kansain-  
välisille sidosryhmille strategia on lä-  
hetetty postitse. Verkossa se löytyy  
kolmella kielellä kohdassa Lääkelai-  
tos/strategia ja sen voi tilata osoittees-  
ta [viestinta@laakelaitos.fi](mailto:viestinta@laakelaitos.fi).



## **NAM updated its strategy till 2012**

The strategy is published on the web  
at [http://www.nam.fi/english/  
about\\_us/strategy/index.html](http://www.nam.fi/english/about_us/strategy/index.html).  
To order a copy, please contact  
[communications@nam.fi](mailto:communications@nam.fi)

# Eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi

*Eläinten hoidossa käytetyt lääkkeet voivat aiheuttaa ympäristöhaittoja kuten muutkin kemikaalit. Esimerkiksi naudoille annettu tulehduskipulääke diklofenaakki tappoi korppikotkia Intiassa ja Pakistanissa (1). Avermektiini-luokan loislääkkeet ovat vaikuttaneet lantaa hajoittaviin eliöihin haitallisesti (2). Saksassa on pohjavedestä löydetty eläinlääkkeiden jäämiä (3). Britannian pintavesistä on analysoitu lampaiden hoitoon käytettyjä eläinlääkkeitä pitoisuuksina, jotka ovat haitallisia selkärangattomille sekä kaloille (4).*

Lääkeaineita löydetään vesistöistä, mutta useimmiten hyvin pieninä pitoisuuksina. Nämä määrät eivät nykytietämyksen mukaan aiheuta todennäköisesti akuutisti riskejä, mutta pitkäaikaisvaikutuksista eliöille tiedetään hyvin vähän.

## Eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi

Kasvinsuojeluaineiden ja muiden maatalouskemikaalien vaikutuksia ympäristöön on arvioitu yli 20 vuoden ajan. Vuodesta 1992 eläinlääkkeen myyntilupahakemukseen on liitetty selvitys lääkevalmisteen ympäristövaikutuksista (5). Vuoden 2000 alusta ympäristöriskien arviointi on vaadittu kansallisen myyntiluvan uudistamishakemuksilta. Vaatimus koskee myös eläinrokotteita ja muita immunologisia eläinlääkkeitä. Direktiivin 2004/28/EY mukaan ympäristöriskinarviointi on keskeinen arvioitaessa eläinlääkkeen hyöty-haittasapainoa. Kun eläinlääkkeen myyntilupahakemusta arvioidaan, Lääkelaitos pyytää tarvittaessa Suomen ympäristökeskukselta (SYKE) lausunnon arviointiraportin ympäristöselvityksestä.

Eläinlääkevalmisteiden ympäristöriskien arviointi on kansainvälisesti yhdenmukaistettu EU:n, USA:n ja Japanin yhteisillä ohjeilla (6, 7). Euroopan lääkeviraston ympäristötyöryhmä on lisäksi laatinut sovellusohjeet, joissa selvitetään tarkemmin riskinarviointiin liittyviä periaatteita ja käytäntöjä (8). Seuraavassa on lyhyesti esitetty ohjeiden periaatteita.

Ympäristöriskien arviointi jaetaan kahteen vaiheeseen. Ensimmäisessä vaiheessa erotellaan alustavan riskinarvioinnin perusteella lääkevalmisteet, joilla todennäköisesti ei ole haitallisia vaikutuksia ympäristöön ja joista ei tarvita lisätutkimuksia. Hakijan tulee arvioida lääkevalmisteen aiheuttama altistus ympäristössä. Arvioinnissa otetaan huomioon kohde-eläinlajit sekä lääkevalmisteen käyttö- ja antotavat.

Tutkimuksia ei tarvita seuraavista aineista:

- luonnolliset aineet, kuten vitamiinit, mineraalit (paitsi raskasmetallit), aminohapot
- seuraeläinten (ei hevosten) hoitoon tarkoitetut lääkeaineet
- yksilölliseen hoitoon tarkoitetut lääkeaineet
- aineet, joiden arvioitu pitoisuus maaperässä ( $PEC_{soil}$ -arvo eli *predicted environmental concentration*) on alle 100 mikrog/kg.

Mikäli lääkeaineen arvioitu pitoisuus maaperässä ylittää 100 mikrog/kg, vaaditaan lääkevalmisteelta myös vaiheen II mukainen arviointi. Tällöin selvitetään ensin, mihin ympäristön osiin aine ja/tai sen aineenvaihduntatuotteet kulkeutuvat (maaperä, pintavesi, pohjavesi). Tämän jälkeen verrataan arvioitua pitoisuutta ympäristössä (PEC) eliövaikutustutkimuksista saatuihin arvioituihin vaikutuksettomiaan pitoisuuteen ympäristössä (*Predicted No Effect Concentration*, PNEC). Jos PEC-arvo on pienempi kuin PNEC-arvo, ympäristölle ei katsota aiheutuvan riskiä. Mikäli riskitaso ylittyy, lää-

keaineesta on toimitettava lisätutkimuksia. Vaiheessa II myyntiluvan hakija voi ehdottaa riskinhallintastrategiaa, joka vähentää valmisteen aiheuttamaa ympäristön altistumista. Tällöin ei ole tarvetta lisätutkimuksiin. Mikäli hakija ei pysty osoittamaan, että altistuminen on vähäistä, todelliset ympäristövaikutukset on arvioitava.

Kalojen lääkkeiden ja laiduntavien kotieläinten loislääkkeiden ympäristöriskien arviointi tehdään aina vaiheen II mukaan.

## Kokemuksia eläinlääkkeiden ympäristöriskien arvioinnista

Ei ole aina helppo päätellä, mitä tutkimuksia vaaditaan erilaisilta lääkkeiltä ja arvioinnin eri vaiheissa. Lisäohjeistusta kaivataan erityisesti PEC-arvojen laskemisessa. Parhaillaan kommentointivaiheessa oleva ohjeisto antaa yhteiset pelisäännöt sekä myyntiluvan hakijoille että valvontaviranomaisille.

Keskitetyn myyntiluvan lääkevalmiste voi olla ongelmallinen ympäristöriskien arvioimisen ja mahdollisten riskinhallintastrategioiden kannalta. Esimerkiksi saman PEC-arvon käyttö koko Euroopassa ei välttämättä anna oikeaa kuvaa lääkeaineen pitoisuuksista Suomessa. Ympäristöolosuhteet ovat erilaiset Pohjois- ja Etelä-Euroopassa. Lääkeaine, joka hajoaa nopeasti lämpimässä ilmastossa, saattaa olla erittäin pysyvä Pohjoismaiden olosuhteissa. Myös ekotoksisuus voi olla huomattavasti suurempi pohjoisessa.

Suomi on Britannian lisäksi ainoa EU-jäsenmaa, jossa kansallisten eläin-

lääkehakemusten uusimisten yhteydessä on pyydetty ympäristöriskiselvityksiä jo vuoden 2000 alusta lähtien. Muut jäsenmaat ovat vasta aktivoitumassa. Esimerkiksi Saksa on rekrytoimassa useita ympäristöriskien arvioijia. On myönteistä, että Lääkelaitos Suomessa käyttää ympäristöriskien arviointiin ympäristöviranomaisen asiantuntemusta, kun monissa muissa maissa ympäristöriskien arvioinnin tekee eläinlääkäri. Myös lääketeollisuuden toivoisi omissa arvioinneissaan käyttävän ympäristöalan asiantuntijoita.

### Ympäristöriskien hallinta

Ympäristöriskien arviointiohjeet eivät ota kantaa riskinhallintaan. Hyvä riskinhallinta pohjautuu perusteelliseen arviointiin. Lisäksi riskinhallinta on oltava järkevästi toteutettavissa. Tällä hetkellä Suomessa eläinlääkkeiden myyntipäällysteksteissä on esimerkiksi seuraavia tekstejä: *Eläimet on pidettävä sisällä lääkityksen aikana ja vähintään XX vuorokautta lääkityksen loputtua. Lääke on maaperässä erittäin hitaasti hajoavaa. Lääkittyjen eläinten lantaa tulee kompostoida vähintään XX kuukautta ennen sen levittämistä pelloille.*

Vastaavia lausekkeitä on käytössä ainakin Saksassa ja Britanniassa.

Uuden lain mukaan vakava riski ympäristölle voi johtaa myös eläinlääkkeen myyntiluvan kieltämiseen.

### Tulevaisuus

Eläinlääkkeiden ympäristöriskinarvioinnin merkitys kasvaa. Arvioinnille on kehitetty vihdoin yhtenäiset ohjeet, joten hakijoiden ja viranomaisten toiminnalle on selkeämmät pelisäännöt. Tällä hetkellä eläinlääkkeiden ympäristöriskejä kommentoivat ainoastaan muutamat jäsenmaat. Tulee olemaan melkoinen työskä kouluttaa kaikkien jäsenmaiden asiantuntijat ympäristöriskien arvioimiseen. Jäsenmaiden tulisi joko toimia yhdessä maansa ympäristöviranomaisten kanssa tai hankkia ympäristöalan asiantuntijoita virastoonsa töihin.

### Kirjallisuus

(1) Oaks, J.L., Gilbert, M., Virani, M.Z., Watson, R.T., Meteyer, C.U., Rideout, B.A., Shivaprasad, H.L., Ahmed, S., Chaudhry, M.J., Arshad, M., Mahmood, S., Ali, Khan, A.A.A. 2004. Diclofenac residues as a cause of population decline of white-backed vultures in Pakistan. *Nature*, 427: 630-635.

(2) Lumaret, J.-P. 2003. Invertebrate risks due to use of some veterinary drugs in cattle. In ENVIPHARMA: European Conference on Human & Veterinary Pharmaceuticals in the Environment.

(3) Hamscher, G., Pawelzick, H.T., Hoper, H., Nau, H. 2005. Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure. *Environ.Toxicol.Chem.* 2005 24(4):861-868.

(4) Crane, M. 2005. Exposure of the environment to veterinary and human medicinal products. Oral presentation in the EMEA Conference: Pharmaceuticals in the environment.

(5) Euroopan Neuvoston direktiivi 81/851/EEC ja sen muutokset (kodifioitu Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiviin 2001/82)

(6) VICH-GL6: Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products - Phase I (CVMP/VICH/592/98-FINAL)

(7) VICH-GL38: Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products - Phase II (CVMP/VICH/790/03-FINAL)

(8) Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products. In support of the VICH Guidelines GL6 and GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005 – CONSULTATION).

## Eläinten lääkkeiden haittavaikutuksille sähköinen ilmoituslomake

Ilmoitukset eläinlääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista ovat lisääntyneet huomasti muutamassa vuodessa. Eläinlääkkeiden aktiivisuus on korvaamattoman tärkeä lääketurvallisuuden seuraamisessa ja tuo reaaliaikaista tietoa esimerkiksi eläinlääkkeiden eräkohtaisista ongelmista, haittavaikutusten taajuudesta ja varoikaongelmista.

Haittavaikutuksista on tähän asti voinut ilmoittaa vain paperilomakkeella. Jotta ilmoittaminen sujuisi jouhevammin, Lääkelaitos on laatinut eläinlääkäreille sähköisen kaavakkeen haittavaikutusten ilmoittamiseksi. Kaavaketta on testannut kahdeksan eläinlääkäriä kevättalven aikana ja heidän kommenttiansa perusteella lomakkeeseen tehtiin lukuisia parannuksia. Kiitämme pilottikäyttäjää hyvästä työstä.

Pilottikäyttäjien kokemukset lomakkeesta olivat myönteisiä. Uuden lomakkeen myötä ilmoittaminen on entistä helpompaa ja nopeampaa. Kahdeksasta pilottikäyttäjistä neljä arvioi oman ilmoitteluaktiivisuutensa kasvavan sähköisen ilmoitusmahdollisuuden myötä.

Lääkelaitos toivoo, että ilmoitusten määrä lisääntyy entisestään siten, että entistä suurempi osa vakavista haittavaikutuksista tulisi ilmoitettua. Toivomme myös enemmän ilmoituksia tuotantoeläimillä sattuneista haittavaikutuksista. Tällä hetkellä aktiivisimmat eläinlääkärit tekevät noin kuusi haittavaikutusilmoitusta Lääkelaitokselle vuodessa.

Sähköinen lomake on nyt kaikkien eläinlääkäreiden, lääkäreiden ja apteekkilaisten käytössä. Lääkelaitoksen eläinlääkärit muistuttavat, että ihmislääkäreiden tulisi ilmoittaa tapauksista, joissa ihmisellä epäillään eläinlääkkeen aiheuttamaa haittavaikutusta. Ilmoitus tehdään tällä lomakkeella.



Saat lomakkeen käyttöösi FimNet-verkon kautta. Avaa se omilla FimNet tunnuksillasi joko Lääkelaitoksen verkkosivujen kautta ([www.nam.fi](http://www.nam.fi) – Eläinlääkkeet – Eläinlääkkeiden haittavaikutukset) tai suoraan osoitteesta <http://hava.nam.fi/vethava/>. Unohtuneiden FimNet-tunnusten löytämiseksi apua saa FimNetin verkkosivuilta: [www.fimnet.fi](http://www.fimnet.fi). Jos et ole Eläinlääkäriliiton jäsen, saat omat tunnukset Lääkelaitokselta laittamalla viestin asiasta osoitteeseen [vethava@nam.fi](mailto:vethava@nam.fi).

Tita-Maria Muhonen



*Eläinlääkäri Pilvi Lassila (kuvassa) oli mukana testaamassa uutta sähköistä haittavaikutuslomaketta ja totesi: "Pääpiirteissään selkeä ja vaivattomasti täytettävä lomake."*

*Kiireinen kunnaneläinlääkäri Kati Paananen piti sähköistä lomaketta helppona ja nopeana tapana hoitaa ilmoitus pois päiväjärjestyksestä.*

*Helsingin yliopiston assistentti Juhana Honkavaara kommentoi: "E-ilmoitusmenettely säästää varmasti kaikkien aikaa ja laskee samalla ilmoituskynnystä – hyvä!"*

## Evira vastaa jatkossa eläinten lääkitsemistä koskeviin kyselyihin

Maa- ja metsätalousministeriön hallinnonalalle perustettu uusi **Elintarviketurvallisuusvirasto** (Evira) aloitti toimintansa 1.5.2006, jolloin myös maa- ja metsätalousministeriön (MMM) elintarvike- ja terveysosaston toimeenpanotehtävät siirtyivät Eviraan. Ministeriöön jäi lääkeasioista eläimistä saatavien elintarvikkeiden vieraita aineita ja eläinlääkintää koskevan lainsäädännön valmistelu sekä strategiset linjaukset ja kansainvälinen vaikuttaminen.

Evira vastaa muun muassa eläinten lääkitsemiseen ja eläinlääkärin ammatin harjoittamiseen liittyvistä sekä eläintautivaltuutukseen ja eläinten hyvinvointiin liittyvistä toimeenpanotehtävistä. Jatkossa siis neuvot, ohjeet ja tulokset koskien lääkkeiden käyttöä, määräämistä ja luovuttamista eläinlääkinnässä antaa ministeriön sijasta Eviran eläinten terveys- ja hyvinvointiyksikkö, johon siirtyy kaksi eläinten lääkitsemiseen liittyviä asioita hoitavaa henkilöä. Yksikön johtajana toimii ELT Riitta Maijala. Myös eläimille käytettäväksi hyväksyttyjen valmisteiden ja lääkeaineiden luettelot löytyvät jatkossa Eviran kotisivulta.

Virastoon yhdistettiin lakkautettujen Elintarvikeviraston, Eläinlääkintä- ja elintarviketutkimuslaitoksen ja Kasvintuotannon tarkastuskeskuksen toiminnat ja sinne siirrettiin myös maa- ja metsätalousministeriön elintarvike- ja terveysosaston toimeenpanotehtävät. Viraston palveluksessa on noin 750 henkilöä. Viraston päätoimipaikka valmistuu kesäkuun alussa Viikin tiedepuistoon. Lisäksi virastolla on alueellisia toimipisteitä yhdeksällä paikkakunnalla ja lihantarkastushenkilöstöä teurastamoissa ympäri maata. Virastojen tehtävien yhdistäminen on jatkumoa Euroopan yhteisön komission sekä MMM:n sisäisille organisaatiomuutoksille, joissa on yhdistetty ns. *pellolta pöytään* -elintarviketuotantoketjun valvonta yhteen organisatoriseen kokonaisuuteen. Vastaavanlaisia muutoksia on tehty myös muiden EU-maiden keskushallinnossa.

Eviran tehtävänä on varmistaa elintarvikkeiden turvallisuus, edistää eläinten terveyttä ja hyvinvointia sekä huolehtia kasvinterveydestä ja maatalouden tuotantopanosten turvallisuudesta ja laadusta. Näiden päämäärien saavuttamiseksi virasto ohjaa ja kehittää toimialaansa ja sen valvontaa, suorittaa itse valvontaa sekä tekee toimialaansa hyödyttävää tutkimusta ja riskinarviointia. Lisäksi virasto toimii vertailulaboratoriona eri sektoreilla.

Eviran pääjohtajaksi on nimitetty eläinlääketieteen tohtori Jaana Husu-Kallio, joka on aiemmin toiminut muun muassa ministeriön elintarvike- ja terveysosaston ylijohtajana ja EU:n komission kuluttajanterveyspääosaston varapääjohtajana. Uusi pääjohtaja astuu virkaansa 1.8.2006.

Lääkitsemisasiota hoitavien henkilöiden puhelinnumerot: (020) 77 24224 ja (020) 77 24227.

Eviran muut yhteystiedot ovat seuraavat:

Elintarviketurvallisuusvirasto

Mustialankatu 3, 00790 Helsinki

Puh. 020 77 2003 (vaihe), faksi 020 77 24350 (kirjaamo)

Sähköposti: [etunimi.sukunimi@evira.fi](mailto:etunimi.sukunimi@evira.fi)

[www.evira.fi](http://www.evira.fi)

Leena Räsänen, MMM